

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 25 mg comprimidos
INTELENCE 100 mg comprimidos
INTELENCE 200 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 25 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa (en forma de monohidrato).
Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), y esto es esencialmente “exento de sodio”.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 100 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa (en forma de monohidrato).
Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), y esto es esencialmente “exento de sodio”.

INTELENCE 200 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 200 mg de etravirina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg), y esto es esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

INTELENCE 25 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido ranurado de color blanco a blanquecino, ovalado, marcado con “TMC” en un lado.
El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, marcado con “T125” en un lado y “100” en el otro lado.

INTELENCE 200 mg comprimidos

Comprimido

Comprimido oblongo, biconvexo de color blanco a blanquecino, marcado con “T200” en un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

INTELENCE, administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa potenciado y con otros medicamentos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1), en pacientes adultos previamente tratados con antirretrovirales y en pacientes pediátricos previamente tratados con antirretrovirales a partir de los 6 años de edad (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un médico con experiencia en el tratamiento de la infección por el VIH.

Posología

INTELENCE se debe administrar siempre en combinación con otros medicamentos antirretrovirales.

Adultos

La dosis recomendada de etravirina para adultos es de 200 mg (un comprimido de 200 mg o dos comprimidos de 100 mg) tomados por vía oral dos veces al día después de una comida (ver sección 5.2).

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

La dosis recomendada de etravirina para pacientes pediátricos (de entre 6 y 18 años de edad y con un peso al menos de 16 kg) se establece en función del peso corporal (ver tabla siguiente). Los comprimidos de INTELENCE se deben tomar por vía oral, después de una comida (ver sección 5.2).

Dosis recomendada de etravirina para pacientes pediátricos de entre 6 y 18 años de edad

| Peso corporal | Dosis | Comprimidos |
|----------------------|-------------------------|--|
| ≥ 16 a < 20 kg | 100 mg dos veces al día | cuatro comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg dos veces al día |
| ≥ 20 a < 25 kg | 125 mg dos veces al día | cinco comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y un comprimido de 25 mg dos veces al día |
| ≥ 25 a < 30 kg | 150 mg dos veces al día | seis comprimidos de 25 mg dos veces al día o un comprimido de 100 mg y dos comprimidos de 25 mg dos veces al día |
| ≥ 30 kg | 200 mg dos veces al día | ocho comprimidos de 25 mg dos veces al día o dos comprimidos de 100 mg dos veces al día o un comprimido de 200 mg dos veces al día |

Dosis omitidas

Si el paciente olvida tomar una dosis de INTELENCE y se acuerda en las 6 horas siguientes a la hora habitual, el paciente debe tomar cuanto antes la dosis después de una comida, y continuar con la siguiente dosis a la hora prevista. Si han pasado más de 6 horas desde la hora habitual de la toma, el paciente no debe tomar la dosis omitida, limitándose a tomar la siguiente dosis a la hora prevista.

Si un paciente vomita en las 4 horas posteriores a la toma del medicamento, debe tomar lo antes posible otra dosis de INTELENCE después de una comida. Si un paciente vomita después de más de 4 horas de tomar el medicamento, el paciente no necesita tomar otra dosis hasta la siguiente toma prevista.

Pacientes de edad avanzada

La información sobre el uso de INTELENCE en pacientes mayores de 65 años es limitada (ver sección 5.2), por lo que se debe utilizar con precaución en esta población.

Insuficiencia hepática

No se recomienda ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (clases A o B de Child-Pugh); INTELENCE se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh). Por lo tanto, INTELENCE no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es preciso ajustar las dosis en los pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Población pediátrica (menores de 6 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de etravirina en niños menores de 6 años y con un peso menor de 16 kg (ver sección 5.2). No se dispone de datos.

Forma de administración

Vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el/los comprimido/s entero/s con líquido, por ejemplo agua. Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimido/s entero/s pueden disolverlo/s en un vaso de agua.

Para mayor información sobre la disolución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración conjunta con elbasvir/grazoprevir (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Lo óptimo es combinar INTELENCE con otros antirretrovirales que muestren actividad frente al virus del paciente (ver sección 5.1).

Se ha observado una disminución de la respuesta viral a etravirina en pacientes con 3 o más de las siguientes mutaciones virales: V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V y G190A/S (ver sección 5.1).

Las conclusiones en relación con la relevancia de las mutaciones particulares y patrones mutacionales están sujetas a cambio con los datos adicionales y se recomienda consultar siempre los sistemas actuales de interpretación para analizar los resultados de las pruebas de resistencia.

No hay otros datos disponibles que los datos de interacción entre medicamentos (ver sección 4.5) cuando etravirina se coadministra con raltegravir o maraviroc.

Reacciones cutáneas y de hipersensibilidad graves

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves con etravirina. En ensayos clínicos, raramente se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme (< 0,1%). El tratamiento con INTELENCE se debe interrumpir en caso de aparecer una reacción cutánea grave.

Los datos clínicos son limitados y no puede descartarse un aumento del riesgo de reacciones cutáneas, en pacientes con casos previos de reacción cutánea asociada a ITINAN. Se debe tener precaución en estos pacientes, especialmente en caso de antecedentes de reacción cutánea grave a fármacos.

Se han comunicado con el uso de etravirina casos de síndromes de hipersensibilidad graves, incluyendo Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS) y NET (necrólisis epidérmica tóxica), algunas veces mortales (ver sección 4.8). El síndrome de Erupción Medicamentosa con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos se caracteriza por erupción, fiebre, eosinofilia y afectación sistémica (incluyendo, aunque no únicamente, erupción grave o erupción acompañada de fiebre, malestar general, fatiga, mialgias o artralgias, ampollas, lesiones orales, conjuntivitis, hepatitis y eosinofilia). Los síntomas aparecen generalmente alrededor de las 3-6 semanas y en la mayoría de los casos se resuelven favorablemente tras el cese del tratamiento y el inicio de la terapia con corticoides.

Se debe advertir a los pacientes que acudan al médico en el caso de aparición de erupción grave o reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes diagnosticados de reacción de hipersensibilidad mientras que están en tratamiento con INTELENCE deben interrumpir inmediatamente dicho tratamiento.

El retraso en la interrupción del tratamiento con INTELENCE tras la aparición de erupción grave puede provocar una reacción que ponga en riesgo la vida. Los pacientes que han suspendido el tratamiento debido a reacciones de hipersensibilidad no deben reiniciar el tratamiento con INTELENCE.

Exantema

Se han notificado casos de exantema con el uso de etravirina. En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, más frecuente en la segunda semana de tratamiento y, poco frecuente después de la 4ª semana. El exantema fue generalmente autolimitado y se resolvió en 1 a 2 semanas sin necesidad de interrumpir la terapia. Cuando se prescriba INTELENCE a mujeres, el prescriptor ha de ser conocedor de que la incidencia de exantema es mayor en las mujeres (ver sección 4.8).

Pacientes de edad avanzada

La experiencia en los pacientes de edad avanzada es limitada: en los ensayos de fase III, 6 pacientes de 65 años o mayores y 53 pacientes de 56 a 64 años de edad, recibieron etravirina. El tipo y la incidencia de las reacciones adversas en los pacientes mayores de 55 años fueron similares a las observadas en los pacientes de menos edad (ver secciones 4.2 y 5.2).

Embarazo

Debido a que la exposición a etravirina aumenta durante el embarazo, se debe tener precaución en aquellas pacientes embarazadas que requieran medicamentos concomitantes o tengan comorbilidades que puedan aumentar aún más la exposición de etravirina.

Pacientes con enfermedades concomitantes

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y elimina principalmente por el hígado y se une fuertemente a las proteínas plasmáticas. Se pueden esperar efectos de la fracción no unida (no han sido estudiados) y por lo tanto, se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. Etravirina no se ha

estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes (ver secciones 4.2 y 5.2).

Pacientes coinfectados por VHB (virus de la hepatitis B) y/o VHC (virus de la hepatitis C)

Se debe tener precaución en pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B o C, ya que los datos actuales disponibles son limitados. No se puede excluir un aumento potencial del riesgo de aumento de las enzimas hepáticas.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reactivación inmune

En los pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a patógenos oportunistas asintomáticos o residuales y provocar trastornos clínicos graves o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente, estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del TARC. Algunos ejemplos relevantes son retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas o focales y neumonía por *Pneumocystis jirovecii*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio e instaurar tratamiento cuando sea necesario.

También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) en el contexto de una reactivación inmune; sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.8).

Osteonecrosis

Aunque la etiología se considera multifactorial (incluyendo el uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunosupresión grave, mayor índice de masa corporal), se han notificado casos de osteonecrosis concretamente en pacientes con la enfermedad del VIH avanzada y/o exposición crónica a TARC. Se debe informar a los pacientes que soliciten asesoramiento médico si presentan dolor en las articulaciones, rigidez en las articulaciones o dificultad del movimiento.

Interacciones con otros medicamentos

No se recomienda combinar etravirina con tipranavir/ritonavir, debido a una interacción farmacocinética marcada (disminución del 76% del AUC de etravirina) que podría afectar significativamente a la respuesta a etravirina.

No se recomienda la combinación de etravirina con simeprevir, daclatasvir, atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat (ver sección 4.5).

Para más información sobre las interacciones con otros medicamentos ver sección 4.5.

Intolerancia a la lactosa y alactasia

INTELENCE 25 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 40 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

INTELENCE 100 mg comprimidos

Cada comprimido contiene 160 mg de lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan a la exposición de etravirina

Etravirina se metaboliza por las enzimas CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19, y a continuación los metabolitos sufren glucuronidación por la uridina difosfato glucuronosil transferasa (UDPGT). Los medicamentos que inducen las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 pueden aumentar el aclaramiento de etravirina, lo que reduce su concentración plasmática.

La administración conjunta de etravirina y medicamentos que inhiben las enzimas CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 puede disminuir el aclaramiento de etravirina y, por consiguiente, incrementar su concentración plasmática.

Medicamentos afectados por el uso de etravirina

Etravirina es un inductor débil de la CYP3A4. La administración conjunta de etravirina con medicamentos metabolizados principalmente por la CYP3A4, puede disminuir las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría reducir o acortar sus efectos terapéuticos.

Etravirina es un inhibidor débil de las enzimas CYP2C9 y CYP2C19. Etravirina es también un inhibidor débil de la glucoproteína P. La administración conjunta con medicamentos metabolizados principalmente por las enzimas CYP2C9 o CYP2C19, o transportados por la glucoproteína P, puede elevar las concentraciones plasmáticas de dichos medicamentos, lo que podría aumentar o prolongar sus efectos terapéuticos o alterar su perfil de reacciones adversas.

En la tabla 1 se enumeran las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antirretrovirales y de otros tipos. La tabla no incluye todas las posibles interacciones.

Tabla de interacciones

En la tabla 1 se enumeran las interacciones entre etravirina y los medicamentos administrados de forma simultánea (el aumento se indica con “↑”, la disminución con “↓”, la ausencia de cambios con “↔”, no realizado con “NR” y el intervalo de confianza con “IC”).

Tabla 1: Interacciones y dosis recomendadas con otros medicamentos

| Medicamentos por áreas terapéuticas | Efectos en los niveles del fármaco Media por mínimos cuadrados (90% IC; 1,00 = No efecto) | Recomendaciones relacionadas con la coadministración |
|-------------------------------------|--|---|
| ANTI-INFECCIOSOS | | |
| Antirretrovirales | | |
| ITIAN | | |
| Didanosina 400 mg una vez al día | <u>didanosina</u> AUC ↔ 0,99 (0,79-1,25) C _{min} NR C _{max} ↔ 0,91 (0,58-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,11 (0,99-1,25) C _{min} ↔ 1,05 (0,93-1,18) C _{max} ↔ 1,16 (1,02-1,32) | No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de didanosina y etravirina. INTELENCE y didanosina se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |

| | | |
|---|--|--|
| Tenofovir disoproxil 245 mg una vez al día ^b | <u>tenofovir</u> AUC ↔ 1,15 (1,09-1,21) C _{min} ↑ 1,19 (1,13-1,26) C _{max} ↑ 1,15 (1,04-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,81 (0,75-0,88) C _{min} ↓ 0,82 (0,73-0,91) C _{max} ↓ 0,81 (0,75-0,88) | No se ha visto efecto significativo en los parámetros farmacocinéticos de tenofovir y etravirina. INTELENCE y tenofovir se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Otros ITIAN | No estudiados, pero basándose en la vía principal de eliminación renal para los otros ITIAN (p. ej., abacavir, emtricitabina, lamivudina, estavudina y zidovudina) no se esperan interacciones. | Se puede utilizar INTELENCE con estos ITIAN sin ajuste de dosis. |
| ITINAN | | |
| Efavirenz Nevirapina Rilpivirina | La combinación de dos ITINAN no ha demostrado ser beneficiosa. El uso concomitante de etravirina con efavirenz o nevirapina puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de etravirina y pérdida del efecto terapéutico de etravirina. El uso concomitante de etravirina con rilpivirina puede producir una disminución en la concentración plasmática de rilpivirina y pérdida del efecto terapéutico de rilpivirina. | No se recomienda la coadministración de INTELENCE con otros ITINAN. |
| <i>Inhibidores de la proteasa del VIH (IP) sin potenciar (es decir, sin administración conjunta de ritonavir a dosis bajas)</i> | | |
| Indinavir | El uso concomitante de etravirina con indinavir puede producir una disminución significativa en la concentración plasmática de indinavir y pérdida del efecto terapéutico de indinavir. | No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con indinavir. |
| Nelfinavir | No estudiado. Es de esperar que etravirina aumente las concentraciones plasmáticas de nelfinavir. | No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con nelfinavir. |
| <i>IPs del VIH potenciados con ritonavir a dosis bajas</i> | | |
| Atazanavir/ritonavir 300/100 mg una vez al día | <u>atazanavir</u> AUC ↓ 0,86 (0,79-0,93) C _{min} ↓ 0,62 (0,55-0,71) C _{max} ↔ 0,97 (0,89-1,05) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,30 (1,18-1,44) C _{min} ↑ 1,26 (1,12-1,42) C _{max} ↑ 1,30 (1,17-1,44) | INTELENCE y atazanavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Darunavir/ritonavir 600/100 mg dos veces al día | <u>darunavir</u> AUC ↔ 1,15 (1,05-1,26) C _{min} ↔ 1,02 (0,90-1,17) C _{max} ↔ 1,11 (1,01-1,22) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,73) C _{min} ↓ 0,51 (0,44-0,61) C _{max} ↓ 0,68 (0,57-0,82) | INTELENCE y darunavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis (ver también sección 5.1) |
| Fosamprenavir/ritonavir 700/100 mg dos veces al día | <u>amprenavir</u> AUC ↑ 1,69 (1,53-1,86) C _{min} ↑ 1,77 (1,39-2,25) C _{max} ↑ 1,62 (1,47-1,79) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | Amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir pueden requerir disminución de dosis cuando son administrados conjuntamente con INTELENCE. El uso de solución oral se puede considerar para reducir la dosis. |

| | | |
|---|---|---|
| Lopinavir/ritonavir (comprimido) 400/100 mg dos veces al día | <u>lopinavir</u> AUC ↔ 0,87 (0,83-0,92) C _{min} ↓ 0,80 (0,73-0,88) C _{max} ↔ 0,89 (0,82-0,96) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,65 (0,59-0,71) C _{min} ↓ 0,55 (0,49-0,62) C _{max} ↓ 0,70 (0,64-0,78) | INTELENCE y lopinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Saquinavir/ritonavir 1.000/100 mg dos veces al día | <u>saquinavir</u> AUC ↔ 0,95 (0,64-1,42) C _{min} ↓ 0,80 (0,46-1,38) C _{max} ↔ 1,00 (0,70-1,42) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,67 (0,56-0,80) C _{min} ↓ 0,71 (0,58-0,87) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,75) | INTELENCE y saquinavir/ritonavir se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día | <u>tipranavir</u> AUC ↑ 1,18 (1,03-1,36) C _{min} ↑ 1,24 (0,96-1,59) C _{max} ↑ 1,14 (1,02-1,27) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,24 (0,18-0,33) C _{min} ↓ 0,18 (0,13-0,25) C _{max} ↓ 0,29 (0,22-0,40) | No se recomienda la administración conjunta de tipranavir/ritonavir e INTELENCE (ver sección 4.4). |
| <i>IPs del VIH potenciados con cobicistat</i> | | |
| Atazanavir/cobicistat Darunavir/cobicistat | No estudiado. La administración conjunta de etravirina con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat puede disminuir las concentraciones en plasma del IP y/o cobicistat, lo cual puede resultar en una pérdida del efecto terapéutico y desarrollo de resistencia. | No se recomienda la administración conjunta de INTELENCE con atazanavir/cobicistat o darunavir/cobicistat. |
| <i>Antagonistas de CCR5</i> | | |
| Maraviroc 300 mg dos veces al día Maraviroc/darunavir/ ritonavir 150/600/100 mg dos veces al día | <u>maraviroc</u> AUC ↓ 0,47 (0,38-0,58) C _{min} ↓ 0,61 (0,53-0,71) C _{max} ↓ 0,40 (0,28-0,57) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,14) C _{min} ↔ 1,08 (0,98-1,19) C _{max} ↔ 1,05 (0,95-1,17) <u>maraviroc*</u> AUC ↑ 3,10 (2,57-3,74) C _{min} ↑ 5,27 (4,51-6,15) C _{max} ↑ 1,77 (1,20-2,60) * comparado con maraviroc 150 mg dos veces al día | La dosis recomendada de maraviroc combinado con INTELENCE y un IP es de 150 mg dos veces al día excepto para fosamprenavir/ritonavir que no están recomendados con maraviroc. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. Ver también sección 4.4. |
| <i>Inhibidores de la fusión</i> | | |
| Enfuvirtida 90 mg dos veces al día | <u>etravirina*</u> AUC ↔ ^a C _{0h} ↔ ^a Concentraciones de enfuvirtida no estudiadas, y no se espera ningún efecto. * basado en análisis de farmacocinética poblacional | No se espera interacción entre INTELENCE y enfuvirtida si se administran juntos. |

| <i>Inhibidores de la transferencia de cadenas de la integrasa</i> | | |
|---|---|---|
| Dolutegravir 50 mg una vez al día | <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,29 (0,26-0,34) C _{min} ↓ 0,12 (0,09-0,16) C _{max} ↓ 0,48 (0,43-0,54) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | Etravirina redujo significativamente las concentraciones plasmáticas de dolutegravir. El efecto de etravirina en las concentraciones plasmáticas de dolutegravir fue mitigado por la administración conjunta de |
| Dolutegravir + darunavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 600/100 mg dos veces al día | <u>dolutegravir</u> AUC ↓ 0,75 (0,69-0,81) C _{min} ↓ 0,63 (0,52-0,77) C _{max} ↓ 0,88 (0,78-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | darunavir/ritonavir o lopinavir/ritonavir, y es de esperar que sea mitigado con atazanavir/ritonavir. |
| Dolutegravir + Lopinavir/ritonavir 50 mg una vez al día + 400/100 mg dos veces al día | <u>dolutegravir</u> AUC ↔ 1,11 (1,02-1,20) C _{min} ↑ 1,28 (1,13-1,45) C _{max} ↔ 1,07 (1,02-1,13) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | INTELENCE solo se debe utilizar con dolutegravir cuando se administre conjuntamente con atazanavir/ritonavir, darunavir/ritonavir, o lopinavir/ritonavir. Esta combinación se puede utilizar sin ajuste de dosis. |
| Raltegravir 400 mg dos veces al día | <u>raltegravir</u> AUC ↓ 0,90 (0,68-1,18) C _{min} ↓ 0,66 (0,34-1,26) C _{max} ↓ 0,89 (0,68-1,15) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,03-1,16) C _{min} ↔ 1,17 (1,10-1,26) C _{max} ↔ 1,04 (0,97-1,12) | INTELENCE y raltegravir se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| ANTIARRÍTMICOS | | |
| Digoxina 0,5 mg dosis única | <u>digoxina</u> AUC ↑ 1,18 (0,90-1,56) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,19 (0,96-1,49) | La combinación de INTELENCE y digoxina puede utilizarse sin ajuste de dosis. Se recomienda un seguimiento de las concentraciones de digoxina cuando se administra conjuntamente con INTELENCE. |
| Amiodarona Bepiridilo Disopiramida Flecainida Lidocaina (sistémica) Mexiletina Propafenona Quinidina | No estudiado. Es de esperar que INTELENCE disminuya las concentraciones plasmáticas de estos antiarrítmicos. | Hay que tener precaución y, si es posible, se recomienda un seguimiento de la concentración terapéutica de los antiarrítmicos que se administran conjuntamente con INTELENCE. |
| ANTIBIÓTICOS | | |
| Azitromicina | No estudiado. Dado que azitromicina se elimina por excreción biliar, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE. | INTELENCE y azitromicina se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |

| | | |
|--|--|---|
| Claritromicina 500 mg dos veces al día | <u>claritromicina</u> AUC ↓ 0,61 (0,53-0,69) C _{min} ↓ 0,47 (0,38-0,57) C _{max} ↓ 0,66 (0,57-0,77) <u>14-hidroxi-claritromicina</u> AUC ↑ 1,21 (1,05-1,39) C _{min} ↔ 1,05 (0,90-1,22) C _{max} ↑ 1,33 (1,13-1,56) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,42 (1,34-1,50) C _{min} ↑ 1,46 (1,36-1,58) C _{max} ↑ 1,46 (1,38-1,56) | Etravirina redujo la exposición a claritromicina; no obstante, aumentó las concentraciones del metabolito activo, 14-hidroxi-claritromicina. Dado que la actividad de la 14-hidroxi-claritromicina frente al complejo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC) es reducida, la actividad general frente a este patógeno puede resultar alterada; por eso, se debe tener en cuenta alternativas a la claritromicina para el tratamiento de las infecciones por el MAC. |
| ANTICOAGULANTES | | |
| Warfarina | No estudiado. Es de esperar que etravirina aumente las concentraciones plasmáticas de warfarina. | Se recomienda un seguimiento del cociente internacional normalizado cuando se administre warfarina en combinación con INTELENCE. |
| ANTIÉPILEPTICOS | | |
| Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína | No estudiado. Carbamazepina, fenobarbital y fenitoína pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. | No se recomienda la combinación. |
| ANTIMICÓTICOS | | |
| Fluconazol 200 mg una vez por la mañana | <u>fluconazol</u> AUC ↔ 0,94 (0,88-1,01) C _{min} ↔ 0,91 (0,84-0,98) C _{max} ↔ 0,92 (0,85-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,86 (1,73-2,00) C _{min} ↑ 2,09 (1,90-2,31) C _{max} ↑ 1,75 (1,60-1,91) | INTELENCE y fluconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Itraconazol Ketoconazol Posaconazol | No estudiado. <u>Posaconazol</u> , un inhibidor potente de la CYP3A4, puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. <u>Itraconazol</u> y <u>ketoconazol</u> son inhibidores potentes y a la vez sustratos de la enzima CYP3A4. El uso sistémico concomitante de itraconazol o ketoconazol y etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de etravirina. Al mismo tiempo, etravirina puede reducir las concentraciones plasmáticas de itraconazol o ketoconazol. | INTELENCE y estos antimicóticos se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |
| Voriconazol 200 mg dos veces al día | <u>voriconazol</u> AUC ↑ 1,14 (0,88-1,47) C _{min} ↑ 1,23 (0,87-1,75) C _{max} ↓ 0,95 (0,75-1,21) <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,36 (1,25-1,47) C _{min} ↑ 1,52 (1,41-1,64) C _{max} ↑ 1,26 (1,16-1,38) | INTELENCE y voriconazol se pueden utilizar sin ajuste de dosis. |

| ANTIMALÁRICOS | | |
|--|--|---|
| Artemeter/ Lumefantrina 80/480 mg, 6 dosis, a las 0, 8, 24, 36, 48, y 60 horas | <u>artemeter</u> AUC ↓ 0,62 (0,48-0,80) C _{min} ↓ 0,82 (0,67-1,01) C _{max} ↓ 0,72 (0,55-0,94) <u>dihidroartemisinina</u> AUC ↓ 0,85 (0,75-0,97) C _{min} ↓ 0,83 (0,71-0,97) C _{max} ↓ 0,84 (0,71-0,99) <u>lumefantrina</u> AUC ↓ 0,87 (0,77-0,98) C _{min} ↔ 0,97 (0,83-1,15) C _{max} ↔ 1,07 (0,94-1,23) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,10 (1,06-1,15) C _{min} ↔ 1,08 (1,04-1,14) C _{max} ↔ 1,11 (1,06-1,17) | Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta a los antimaláricos cuando se administran conjuntamente INTELENCE y artemeter/lumefantrina ya que se ha observado una disminución de la exposición de artemeter y/o su metabolito activo, dihidroartemisinina que puede disminuir la eficacia de los antimaláricos. No es necesario ajustar la dosis de INTELENCE. |
| ANTIMICOBACTERIANOS | | |
| Rifampicina Rifapentina | No estudiado. Rifampicina y rifapentina pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. INTELENCE debe utilizarse en combinación con un IP potenciado. Rifampicina está contraindicada en combinación con IP potenciados. | No se recomienda la combinación. |
| Rifabutina 300 mg una vez al día | Con un IP potenciado: No se ha realizado ningún estudio de interacciones. Teniendo en cuenta los datos históricos, se podría esperar una disminución de la exposición de etravirina mientras que se podría esperar un aumento de la exposición de rifabutina y especialmente de la 25-O-desacetil-rifabutina. Sin un IP potenciado (fuera de la indicación recomendada para etravirina): <u>rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,75-0,94) C _{min} ↓ 0,76 (0,66-0,87) C _{max} ↓ 0,90 (0,78-1,03) <u>25-O-desacetil-rifabutina</u> AUC ↓ 0,83 (0,74-0,92) C _{min} ↓ 0,78 (0,70-0,87) C _{max} ↓ 0,85 (0,72-1,00) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,63 (0,54-0,74) C _{min} ↓ 0,65 (0,56-0,74) C _{max} ↓ 0,63 (0,53-0,74) | La combinación de INTELENCE con un IP potenciado y rifabutina se debe utilizar con precaución debido al riesgo de disminución de las exposiciones de etravirina y el riesgo de aumento de las exposiciones de rifabutina y 25-O-desacetil-rifabutina. Se recomienda un seguimiento estrecho de la respuesta virológica y de las reacciones adversas asociadas con rifabutina. Por favor, revise la ficha técnica del IP potenciado para ver el ajuste de dosis de rifabutina que se tiene que utilizar. |
| BENZODIAZEPINAS | | |
| Diazepam | No estudiado. Etravirina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de diazepam. | Se deben considerar alternativas al diazepam. |
| CORTICOSTEROIDES | | |
| Dexametasona (sistémica) | No estudiado. Dexametasona puede reducir las concentraciones plasmáticas de etravirina | Dexametasona administrada por vía sistémica se debe utilizar con precaución o se deben considerar alternativas, particularmente en uso crónico. |

| ANTICONCEPTIVOS ESTROGÉNICOS | | |
|---|--|--|
| Etinilestradiol 0,035 mg una vez al día Noretindrona 1 mg una vez al día | <u>etinilestradiol</u> AUC ↑ 1,22 (1,13-1,31) C _{min} ↔ 1,09 (1,01-1,18) C _{max} ↑ 1,33 (1,21-1,46) <u>noretindrona</u> AUC ↔ 0,95 (0,90-0,99) C _{min} ↓ 0,78 (0,68-0,90) C _{max} ↔ 1,05 (0,98-1,12) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | La combinación de anticonceptivos con estrógenos y/o progesterona con INTELENCE puede utilizarse sin ajuste de dosis. |
| ANTIVIRALES DE ACCIÓN DIRECTA FRENTE A VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC) | | |
| Ribavirina | No estudiado, pero dado que ribavirina se elimina por vía renal, no cabe esperar que se produzcan interacciones farmacológicas con INTELENCE. | La combinación de INTELENCE y ribavirina se puede utilizar sin ajuste de dosis. |
| 800 mg de boceprevir 3 veces al día + 200 mg de etravirina cada 12 horas | <u>boceprevir</u> AUC ↑ 1,10 (0,94-1,28) C _{max} ↑ 1,10 (0,94-1,29) C _{min} ↓ 0,88 (0,66-1,17) <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,77 (0,66-0,91) C _{max} ↓ 0,76 (0,68-0,85) C _{min} ↓ 0,71 (0,54-0,95) | No se ha evaluado directamente la importancia clínica de las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina y de la C _{min} de boceprevir en el contexto del tratamiento combinado con antirretrovirales para el VIH los cuales también afectan a la farmacocinética de etravirina y/o boceprevir. Se recomienda una mayor monitorización clínica y de laboratorio para la supresión del VIH y VHC. |
| Daclatasvir | No estudiado. La administración conjunta de etravirina con daclatasvir puede disminuir las concentraciones de daclatasvir. | La administración conjunta de Intelence y daclatasvir no está recomendada. |
| Elbasvir/grazoprevir | No estudiado. La administración conjunta de etravirina con elbasvir/grazoprevir puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir, provocando una disminución del efecto terapéutico de elbasvir/grazoprevir. | La administración conjunta está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Simeprevir | No estudiado. El uso concomitante de etravirina con simeprevir puede disminuir las concentraciones plasmáticas de simeprevir. | La administración conjunta de Intelence y simeprevir no está recomendada. |
| PLANTAS MEDICINALES | | |
| Hipérico (hierba de San Juan, Hypericum perforatum) | No estudiado. El hipérico puede disminuir las concentraciones plasmáticas de etravirina. | No se recomienda la combinación. |

| INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA | | |
|--|---|---|
| Atorvastatina 40 mg una vez al día | <u>atorvastatina</u> AUC ↓ 0,63 (0,58-0,68) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,04 (0,84-1,30) <u>2-hidroxi-atorvastatina</u> AUC ↑ 1,27 (1,19-1,36) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,76 (1,60-1,94) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,02 (0,97-1,07) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 0,97 (0,93-1,02) | La combinación de INTELENCE y atorvastatina se puede administrar sin ningún ajuste de dosis, sin embargo, la dosis de atorvastatina puede necesitar modificación según la respuesta clínica. |
| Fluvastatina Lovastatina Pravastatina Rosuvastatina Simvastatina | No estudiado. No se esperan interacciones entre <u>pravastatina</u> y etravirina. <u>Lovastatina</u> , <u>rosuvastatina</u> y <u>simvastatina</u> son sustratos de la CYP3A4 y la administración conjunta con etravirina puede reducir la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. <u>Fluvastatina</u> y <u>rosuvastatina</u> son metabolizados por la CYP2C9 y la administración conjunta con etravirina puede aumentar la concentración plasmática del inhibidor de la HMG-CoA reductasa. | Puede ser necesario ajustar la dosis de estos inhibidores de la HMG-CoA reductasa. |
| ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR H₂ | | |
| Ranitidina 150 mg dos veces al día | <u>etravirina</u> AUC ↓ 0,86 (0,76-0,97) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,94 (0,75-1,17) | INTELENCE se puede administrar con antagonistas del receptor H ₂ sin ajuste de dosis. |
| IMMUNOSUPRESORES | | |
| Ciclosporina Sirolimus Tacrolimus | No estudiado. Etravirina puede disminuir las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus y tacrolimus. | La administración conjunta con inmunosupresores sistémicos debe hacerse con precaución porque las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, sirolimus y tacrolimus pueden verse afectadas por la administración conjunta de INTELENCE. |
| ANALGÉSICOS NARCÓTICOS | | |
| Metadona Rango de dosis individual de 60 mg a 130 mg una vez al día | <u>R(-) metadona</u> AUC ↔ 1,06 (0,99-1,13) C _{min} ↔ 1,10 (1,02-1,19) C _{max} ↔ 1,02 (0,96-1,09) <u>S(+) metadona</u> AUC ↔ 0,89 (0,82-0,96) C _{min} ↔ 0,89 (0,81-0,98) C _{max} ↔ 0,89 (0,83-0,97) <u>etravirina</u> AUC ↔ ^a C _{min} ↔ ^a C _{max} ↔ ^a | No fue requerido modificar la dosis de metadona en función de la situación clínica durante o después del período de administración conjunta con INTELENCE. |
| INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA DE TIPO 5 (PDE-5) | | |
| Sildenafil 50 mg dosis única Tadalafilo Vardenafilo | <u>sildenafil</u> AUC ↓ 0,43 (0,36-0,51) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,55 (0,40-0,75) <u>N-desmetil-sildenafil</u> AUC ↓ 0,59 (0,52-0,68) C _{min} NR C _{max} ↓ 0,75 (0,59-0,96) | Puede ser necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la PDE-5 si se administran junto con INTELENCE para conseguir el efecto clínico deseado. |

| INHIBIDORES DE LA AGREGACIÓN PLAQUETARIA | | |
|--|---|--|
| Clopidogrel | Los datos <i>in vitro</i> muestran las propiedades inhibitorias de etravirina sobre el CYP2C19. Por tanto, es posible que etravirina pueda inhibir el metabolismo de clopidogrel a su metabolito activo debido a la inhibición <i>in vivo</i> del CYP2C19. No se ha demostrado la relevancia clínica de esta interacción. | Como precaución, se recomienda desaconsejar el uso concomitante de etravirina y clopidogrel. |
| INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES | | |
| Omeprazol 40 mg una vez al día | <u>etravirina</u> AUC ↑ 1,41 (1,22-1,62) C _{min} NR C _{max} ↑ 1,17 (0,96-1,43) | Se puede administrar INTELENCE con inhibidores de la bomba de protones sin ajuste de dosis. |
| INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA RECAPTACIÓN DE SEROTONINA (ISRS) | | |
| Paroxetina 20 mg una vez al día | <u>paroxetina</u> AUC ↔ 1,03 (0,90-1,18) C _{min} ↓ 0,87 (0,75-1,02) C _{max} ↔ 1,06 (0,95-1,20) <u>etravirina</u> AUC ↔ 1,01 (0,93-1,10) C _{min} ↔ 1,07 (0,98-1,17) C _{max} ↔ 1,05 (0,96-1,15) | INTELENCE se puede administrar con paroxetina sin ajuste de dosis. |

^a Comparación basado en un control histórico.

^b Estudio llevado a cabo con 300 mg de tenofovir disoproxil fumarato una vez al día

Nota: en los estudios de interacciones farmacológicas se utilizaron diferentes formulaciones y/o dosis de etravirina que dieron lugar a exposiciones similares, por lo que las interacciones que son relevantes para una formulación, lo son para la otra.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones sólo han sido llevados a cabo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

En general, cuando se decida utilizar agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH en mujeres embarazadas, y por tanto, reducir el riesgo de transmisión vertical del VIH al recién nacido, a la hora de determinar la seguridad del feto, se deben tener en cuenta tanto los datos en animales como la experiencia clínica en mujeres embarazadas.

Se ha observado que etravirina atraviesa la placenta en ratas embarazadas, pero no se sabe si también ocurre en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en relación al embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver sección 5.3). Atendiendo a los datos en animales, el riesgo de malformaciones en humanos es poco probable. Los datos clínicos no generan preocupación por la seguridad, aunque son limitados.

Lactancia

Etravirina se excreta en la leche materna.

Como recomendación general, con el fin de evitar la transmisión del VIH, se recomienda que bajo ninguna circunstancia las madres infectadas por el VIH den lactancia materna a sus hijos.

Fertilidad

No hay datos disponibles en seres humanos acerca del efecto de etravirina sobre la fertilidad. En ratas no se han observado efectos del tratamiento con etravirina sobre el apareamiento ni la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es limitada. No se han realizado estudios sobre los efectos de INTELENCE sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se han notificado reacciones adversas, como somnolencia y vértigo en pacientes tratados con etravirina, que se deben tener en cuenta a la hora de valorar la capacidad del paciente para conducir o utilizar maquinaria (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia $\geq 10\%$) de todas las intensidades notificadas para etravirina fueron exantema, diarrea, náuseas y cefalea. En los ensayos de fase III, las tasas de abandonos debidas a alguna reacción adversa fueron de 7,2% en los pacientes tratados con etravirina. La reacción adversa más frecuente que ocasionó el abandono fue el exantema.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 2 se resumen las reacciones adversas notificadas en los pacientes tratados con etravirina. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación por órganos y sistemas y por la frecuencia. Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 2: Reacciones adversas observadas con etravirina en los ensayos clínicos y experiencia poscomercialización

| Sistema de clasificación de órganos (SCO) | Categoría de frecuencia | Reacciones adversas |
|---|-------------------------|--|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | frecuentes | trombocitopenia, anemia, reducción de la cifra de neutrófilos |
| | poco frecuentes | reducción del recuento de células blancas de la sangre |
| Trastornos del sistema inmunológico | frecuentes | hipersensibilidad al medicamento |
| | poco frecuente | síndrome de reconstitución inmune |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | frecuentes | diabetes mellitus, hiperglucemia, hipercolesterolemia, elevación de la lipoproteína de baja densidad (LDL), hipertrigliceridemia, hiperlipidemia, dislipidemia, anorexia |
| Trastornos psiquiátricos | frecuentes | ansiedad, insomnio, trastornos del sueño |
| | poco frecuentes | estado de confusión, desorientación, pesadillas, nerviosismo, sueños anómalos |
| Trastornos del sistema nervioso | muy frecuente | cefalea |
| | frecuentes | neuropatía periférica, parestesia, hipoestesia, amnesia, somnolencia |
| | poco frecuentes | convulsión, síncope, temblor, hipersomnio, trastorno de atención |
| Trastornos oculares | frecuente | visión borrosa |
| Trastornos del oído y del laberinto | poco frecuente | vértigo |
| Trastornos cardiacos | frecuente | infarto de miocardio |
| | poco frecuentes | fibrilación auricular, angina de pecho |
| Trastornos vasculares | frecuente | hipertensión |

| | | |
|---|-----------------|---|
| | rara | ictus hemorrágico ^a |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | frecuente | disnea de esfuerzo |
| | poco frecuente | broncoespasmo |
| Trastornos gastrointestinales | muy frecuentes | diarrea, náuseas |
| | frecuentes | enfermedad por reflujo gastroesofágico, vómitos, dolor abdominal, distensión abdominal, flatulencia, gastritis, estreñimiento, sequedad de boca, estomatitis, elevación de la lipasa, elevación de la amilasa en sangre |
| | poco frecuentes | pancreatitis, hematemesis, arcadas |
| Trastornos hepatobiliares | frecuentes | elevación de la alanina aminotransferasa (ALT), elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) |
| | poco frecuentes | hepatitis, esteatosis hepática, hepatitis citolítica, hepatomegalia |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | muy frecuente | exantema |
| | frecuentes | sudoración nocturna, sequedad de la piel, prurigo |
| | poco frecuentes | edema angioneurótico ^a , hinchazón facial, hiperhidrosis |
| | raras | síndrome de Stevens-Johnson ^a , eritema multiforme ^a |
| | muy raras | necrólisis epidérmica tóxica ^a , DRESS ^b |
| Trastornos renales y urinarios | frecuentes | insuficiencia renal, elevación de la creatinina en sangre |
| Trastornos del aparato reproductor y de la mama | poco frecuente | ginecomastia |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | frecuente | cansancio |
| | poco frecuentes | lentitud |

^a Estas reacciones adversas se observaron en ensayos clínicos distintos del DUET-1 y el DUET-2.

^b Estas reacciones adversas se han identificado durante la experiencia tras la comercialización de etravirina.

Descripción de algunas reacciones adversas

Exantema

En la mayoría de los casos el exantema fue de leve a moderado, generalmente macular a maculopapular o eritematoso, apareció casi siempre en la segunda semana de tratamiento y fue infrecuente después de la semana 4. El exantema frecuentemente desapareció de forma espontánea y, por lo general, se resolvió entre 1 y 2 semanas de tratamiento continuado (ver sección 4.4). La incidencia de exantema fue mayor en las mujeres que en los hombres en el brazo de etravirina en los estudios DUET (exantema de grado ≥ 2 fue notificado en 9/60 [15,0%] mujeres frente a 51/539 [9,5%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema fueron notificadas en 3/60 [5,0%] mujeres frente a 10/539 [1,9%] hombres) (ver sección 4.4). No hubo diferencias entre sexos en cuanto a la gravedad o la suspensión del tratamiento por exantema. Los datos clínicos son limitados y no se puede descartar un aumento del riesgo de reacciones cutáneas en pacientes con antecedentes de reacción cutánea asociada a los ITINAN (ver sección 4.4).

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Síndrome de reconstitución inmune

En pacientes infectados por el VIH que presentan inmunodeficiencia grave en el momento de iniciar el tratamiento antirretroviral combinado (TARC), puede aparecer una reacción inflamatoria frente a infecciones oportunistas asintomáticas o residuales. También se han notificado trastornos autoinmunes (como la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta la aparición es más variable y estos acontecimientos pueden producirse muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis particularmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad de VIH avanzada o largo tiempo de exposición a terapia antirretroviral combinada. No se conoce la frecuencia de esto (ver sección 4.4).

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

En ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas notificadas en pacientes pediátricos fue comparable a las observadas en adultos. El exantema fue notificado con más frecuencia en mujeres que en hombres (exantema de grado ≥ 2 fue notificado en 13/64 [20,3%] mujeres frente a 2/37 [5,4%] hombres; las interrupciones de tratamiento debido a exantema ocurrieron en 4/64 mujeres [6,3%] frente a 0/37 hombres [0%]) (ver sección 4.4). En general, el exantema fue de intensidad leve a moderada, de tipo macular/papular y durante la segunda semana de tratamiento. En la mayoría de los casos el exantema fue autolimitado y se resolvió durante la primera semana de tratamiento.

En un estudio de cohortes retrospectivo poscomercialización realizado con el fin de corroborar el perfil de seguridad a largo plazo de etravirina en niños y adolescentes infectados por el VIH-1 que reciben etravirina con otros antirretrovirales contra el VIH-1 (N = 182), el síndrome de Stevens-Johnson se notificó con una incidencia superior (1%) a la notificada en ensayos clínicos con adultos (< 0,1%).

Otras poblaciones especiales

Pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis B y/o C

En el conjunto de los análisis obtenidos de los ensayos DUET-1 y DUET-2, la incidencia de los acontecimientos hepáticos tendió a ser más alta en sujetos coinfectados tratados con etravirina, en comparación con los sujetos coinfectados del grupo placebo. INTELENCE se debe utilizar con precaución en estos pacientes (ver también secciones 4.4 y 5.2).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No hay datos en relación a los síntomas que aparecen con una sobredosis de etravirina, pero es posible que los síntomas más frecuentes sean las reacciones adversas que con más frecuencia se asocian a etravirina, por ejemplo, exantema, diarrea, náuseas y cefalea. No hay ningún antídoto específico para la sobredosis de etravirina. El tratamiento de la sobredosis de INTELENCE consiste en medidas de apoyo generales incluyendo seguimiento de las constantes vitales y observación del estado clínico del paciente. Dado que la etravirina presenta una elevada unión a proteínas, no es probable que la diálisis consiga la eliminación de cantidades significativas del principio activo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos, código ATC: J05AG04.

Mecanismo de acción

Etravirina es un ITINAN del virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1). Etravirina se une directamente a la transcriptasa inversa (TI) y bloquea las actividades de la polimerasa del ADN dependiente del ARN y del ADN mediante el bloqueo de la región catalítica de la enzima.

Actividad antiviral *in vitro*

Etravirina muestra actividad frente al VIH-1 salvaje en las líneas celulares T y en células primarias con una mediana de la CE_{50} de 0,9 a 5,5 nM. Etravirina presenta actividad frente a cepas primarias de los grupos M (subtipos A, B, C, D, E, F y G) y O del VIH-1, con valores de CE_{50} de 0,3 a 1,7 nM y de 11,5 a 21,7 nM, respectivamente. Aunque etravirina demuestra actividad *in vitro* frente al VIH-2 salvaje con una mediana de los valores de la CE_{50} de 5,7 a 7,2 μ M, no se recomienda el tratamiento de la infección por VIH-2 con etravirina, debido a la ausencia de datos clínicos. Etravirina conserva su actividad frente a las cepas virales del VIH-1 resistentes a los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos y/o a los inhibidores de la proteasa. Además, la cifra por la que etravirina multiplica la CE_{50} es ≤ 3 frente al 60% de 6.171 cepas clínicas resistentes a los ITINAN.

Resistencia

La eficacia de etravirina en relación con la resistencia de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de los nucleósidos (ITINAN) a nivel basal, ha sido analizada principalmente con etravirina administrada en combinación con darunavir/ritonavir (DUET-1 y DUET-2). Los inhibidores de la proteasa potenciados, como darunavir/ritonavir, muestran una barrera más alta a la resistencia, comparada a otras clases de antirretrovirales. Los límites de detección para reducir la eficacia con etravirina (> 2 mutaciones asociadas a etravirina en la línea basal, ver la sección de resultados clínicos) se aplican cuando se administra etravirina en combinación con un inhibidor de la proteasa potenciado. Este límite de detección podría ser inferior en el tratamiento antirretroviral en combinación, no incluyendo un inhibidor de la proteasa potenciado.

En los ensayos de fase III DUET-1 y DUET-2, las mutaciones más frecuentes en los pacientes con fracaso virológico ante la pauta con etravirina fueron V108I, V179F, V179I, Y181C y Y181I, que por lo general aparecieron en un contexto de muchas otras mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los ITINAN. En todos los demás ensayos con etravirina en pacientes infectados por el VIH-1, las siguientes mutaciones fueron las más frecuentes: L100I, E138G, V179F, V179I, Y181C y H221Y.

Resistencia cruzada

Tras el fracaso virológico de una pauta que lleve etravirina no se recomienda tratar a los pacientes con efavirenz y/o nevirapina.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes adultos previamente tratados

Ensayos pivotaes

La demostración de la eficacia de etravirina se basa en los datos de dos ensayos fase III de 48 semanas, DUET-1 y DUET-2. Ambos tuvieron el mismo diseño y en ambos se observó una eficacia similar de etravirina. Los siguientes resultados son los datos agrupados obtenidos de los dos ensayos.

Características de los ensayos

- Diseño: aleatorizado (1:1), doble ciego, controlado con placebo.
- Tratamiento: Etravirina comparado con placebo, añadidos a un tratamiento de base (TB) con darunavir/ritonavir (DRV/r), ITIAN(t) seleccionados por el investigador y, opcionalmente, enfuvirtida (ENF).
- Criterios principales de inclusión:
 - Carga viral en plasma de VIH-1 > 5.000 copias de ARN VIH-1/ml en la selección
 - Una o más mutaciones asociadas a resistencia (RAM) a los ITIAN en el momento de la selección o en análisis genotípicos anteriores (es decir, resistencia archivada)
 - 3 o más mutaciones primarias a los IP en la selección
 - En tratamiento antirretroviral estable durante 8 semanas como mínimo.
- Estratificación: la aleatorización fue estratificada en función del uso previsto de ENF en el TB, del uso previo de darunavir y de la carga viral en la selección.
- La respuesta virológica se definió por el logro de una carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 < 50 copias/ml).

Resumen de los resultados de eficacia

Tabla 3: Datos conjuntos de la semana 48 de DUET-1 y DUET-2

| | Etravirina + TB N = 599 | Placebo + TB N = 604 | Diferencia entre los tratamientos (IC del 95%) |
|--|------------------------------------|---------------------------------|---|
| <i>Características basales</i> | | | |
| Mediana de ARN plasmático del VIH-1 | 4,8 log ₁₀ copias/ml | 4,8 log ₁₀ copias/ml | |
| Mediana del recuento de linfocitos CD4+ | 99 x 10 ⁶ células/l | 109 x 10 ⁶ células/l | |
| <i>Resultados</i> | | | |
| Carga viral indetectable confirmada (ARN VIH-1 < 50 copias/ml) ^a n (%) | | | |
| General | 363 (60,6%) | 240 (39,7%) | 20,9% (15,3%; 26,4%) ^d |
| ENF <i>de novo</i> | 109 (71,2%) | 93 (58,5%) | 12,8% (2,3%; 23,2%) ^f |
| ENF <i>no de novo</i> | 254 (57,0%) | 147 (33,0%) | 23,9% (17,6%; 30,3%) ^f |
| ARN VIH-1 < 400 copias/ml ^a n (%) | 428 (71,5%) | 286 (47,4%) | 24,1% (18,7%; 29,5%) ^d |
| Variación media del log ₁₀ ARN VIH-1 respecto al valor basal (log ₁₀ copias/ml) ^b | -2,25 | -1,49 | -0,6 (-0,8; -0,5) ^c |
| Variación media del recuento de linfocitos CD4+ respecto al valor basal (x 10 ⁶ /l) ^b | +98,2 | +72,9 | 24,4 (10,4; 38,5) ^c |
| Cualquier enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte n (%) | 35 (5,8%) | 59 (9,8%) | -3,9% (-6,9%; -0,9%) ^e |

- ^a Imputaciones realizadas según el algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica).
- ^b Los pacientes que no completaron el ensayo se imputan como fracasos (NC = F).
- ^c Las diferencias entre los tratamientos se basan en las medias por mínimos cuadrados de un modelo ANCOVA que incluyó los factores de estratificación. Valor $p < 0,0001$ para la reducción media del ARN VIH-1; valor $p = 0,0006$ para la variación media del recuento de linfocitos CD4+.
- ^d Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p < 0,0001$ a partir del modelo de regresión logística, que incluyó los factores de estratificación.
- ^e Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor $p = 0,0408$.
- ^f Intervalo de confianza en torno a la diferencia observada en las tasas de respuesta; valor p en las pruebas de control para los factores de estratificación del CMH = 0,0199 para *de novo* y $< 0,0001$ para *no de novo*.

Dado que hubo una interacción significativa entre el tratamiento y ENF, el análisis principal se hizo con dos estratos de ENF (pacientes que volvían a utilizar ENF o que no lo utilizaban en comparación con pacientes que lo empleaban por primera vez *de novo*). Los resultados de la semana 48 del análisis de DUET-1 y DUET-2 demostraron que el grupo de etravirina fue superior al grupo placebo independientemente de si se utilizó ENF *de novo* ($p = 0,0199$) o no ($p < 0,0001$). Los resultados de este análisis (datos de la semana 48) en función del estrato ENF se muestran en la tabla 3.

En el grupo de etravirina un número considerablemente menor de los pacientes alcanzaron una variable clínica (una enfermedad definitoria de SIDA y/o muerte) en comparación con el grupo placebo ($p = 0,0408$).

En la tabla 4 se presenta un análisis por subgrupos de la respuesta virológica (definida por una carga viral < 50 copias de ARN VIH-1/ml) en la semana 48 en función de la carga viral y del recuento basal de linfocitos CD4+ (datos conjuntos de los ensayos DUET).

Tabla 4: Datos conjuntos de DUET-1 y DUET-2

| Subgrupos | Proporción de sujetos con ARN VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48 | |
|--|--|-------------------------|
| | Etravirina + TB N = 599 | Placebo + TB N = 604 |
| Cifra basal de ARN VIH-1 | | |
| < 30.000 copias/ml | 75,8% | 55,7% |
| ≥ 30.000 y < 100.000 copias/ml | 61,2% | 38,5% |
| ≥ 100.000 copias/ml | 49,1% | 28,1% |
| Recuento basal de CD4+ ($\times 10^6/l$) | | |
| < 50 | 45,1% | 21,5% |
| ≥ 50 y < 200 | 65,4% | 47,6% |
| ≥ 200 y < 350 | 73,9% | 52,0% |
| ≥ 350 | 72,4% | 50,8% |

Nota: Imputaciones realizadas con arreglo al algoritmo TLOVR (tiempo hasta la pérdida de respuesta virológica)

Análisis del genotipo o fenotipo inicial y del resultado virológico

En los ensayos DUET-1 y DUET-2, la presencia en el momento basal de 3 o más de las siguientes mutaciones: V90I, A98G, L100I, K101E, K101P, V106I, V179D, V179F, Y181C, Y181I, Y181V, G190A y G190S, (RAM a etravirina) se asoció a una reducción de la respuesta virológica a etravirina (ver la tabla 5). Estas mutaciones individuales se dieron en presencia de otras RAM a ITINAN. V179F nunca estuvo presente sin Y181C.

Las conclusiones con respecto a la importancia de las mutaciones particulares o de los patrones mutacionales están sujetas a cambio con datos adicionales, y se recomienda consultar siempre los sistemas actuales de interpretación para analizar resultados de la prueba de resistencia.

Tabla 5: Proporción de sujetos con ARN VIH-1 < 50 copias/ml en la semana 48, en función del número basal de RAM a etravirina en la población conjunta de los estudios DUET-1 y DUET-2 excluidos los pacientes sin fracaso virológico

| Número basal de RAM a Etravirina* | Grupos de etravirina N = 549 | |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------|
| | ENF reutilizado o no utilizado | ENF <i>de novo</i> |
| Todos los intervalos | 63,3% (254/401) | 78,4% (109/139) |
| 0 | 74,1% (117/158) | 91,3% (42/46) |
| 1 | 61,3% (73/119) | 80,4% (41/51) |
| 2 | 64,1% (41/64) | 66,7% (18/27) |
| ≥ 3 | 38,3% (23/60) | 53,3% (8/15) |
| | Grupos de placebo N = 569 | |
| Todos los intervalos | 37,1% (147/396) | 64,1% (93/145) |

* RAM a etravirina = V90I, A98G, L100I, K101E/P, V106I, V179D/F, Y181C/I/V, G190A/S

Nota: todos los pacientes de los ensayos DUET recibieron un tratamiento de base con darunavir/rtv, ITIAN seleccionados por el investigador y enfuvirtida opcional.

La presencia de la mutación K103N sola, que fue la mutación más prevalente a los ITINAN en los ensayos DUET-1 y DUET-2 en el momento basal, no fue identificada como mutación asociada a resistencia a etravirina. Además, la presencia de esta sola mutación, no afectó la respuesta en el brazo de etravirina. Se requieren datos adicionales que concluyan sobre la influencia de K103N cuando se asocia con otras mutaciones ITINAN.

Los datos de los ensayos DUET sugieren que el *fold change* (FC) de la CE₅₀ de etravirina [o número de veces que se incrementa la concentración eficaz 50 (EC₅₀)] respecto al momento basal fue un factor predictivo del resultado virológico, observándose una disminución gradual de las respuestas cuando supera FC 3 y FC 13.

Estos subgrupos de FC están basados en las poblaciones de pacientes seleccionadas en los ensayos DUET-1 y DUET-2, y no representan valores de corte definitivos de la sensibilidad clínica a etravirina.

Comparación individual exploratoria con un inhibidor de la proteasa en pacientes sin tratamiento previo con IP (ensayo TMC125-C227)

TMC125-C227 fue un ensayo aleatorizado, exploratorio, abierto y con control activo en el que se investigaron la eficacia y la seguridad de etravirina en una pauta de tratamiento que no está aprobada para la indicación actual. En el ensayo TMC125-C227, etravirina (N = 59) se administró con dos ITIAN seleccionados por el investigador (es decir, sin un IP potenciado con ritonavir) y se comparó con una combinación seleccionada por el investigador de un IP y dos ITIAN (N = 57). La población del ensayo estuvo formada por pacientes que no habían recibido tratamiento con IP pero sí con ITINAN, a los que presentaban resistencia.

En la semana 12, la respuesta virológica fue mayor en el grupo control con IP (-2,2 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n = 53) que en el grupo de etravirina (-1,4 log₁₀ copias/ml con respecto al momento basal; n = 40). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa.

A partir de los resultados de este ensayo, no se recomienda usar etravirina combinado con sólo ITIAN(t) en pacientes que hayan experimentado fracaso virológico con una pauta a base de ITINAN e ITIAN(t).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos previamente tratados (de entre 6 y 18 años de edad)

El estudio PIANO es un ensayo Fase II de un solo brazo que evaluó la farmacocinética, seguridad, tolerabilidad, y eficacia de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados con antirretrovirales de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg. El ensayo

incluyó a pacientes con tratamiento antirretroviral estable pero en situación de fracaso virológico, con una carga viral (ARN del VIH-1 ≥ 500 copias/ml). En la fase de screening o cribado se requirió la realización de un test de resistencia a etravirina.

La mediana de carga viral basal en plasma (ARN del VIH-1) fue de 3,9 \log_{10} copias/ml, y la mediana del recuento basal de CD4 fue de 385 x 10⁶ células/l.

Tabla 6: Respuesta virológica (ITT - TLOVR), cambio desde el basal a la semana 24, en la carga viral como \log_{10} de (NC = F), en porcentaje y en recuento de CD4 (NC = F), en el estudio TMC125-C213 y en el conjunto de los estudios DUET

| Estudio Edad en el momento del screening o cribado Grupo de tratamiento | TMC125-C213 de entre 6 y 12 años ETR N = 41 | TMC125-C213 de entre 12 y 18 años ETR N = 60 | TMC125-C213 de entre 6 y 18 años ETR N = 101 | Conjunto de los estudios DUET ≥ 18 años ETR N = 599 |
|--|---|--|--|--|
| Parámetros virológicos | | | | |
| Carga viral < 50 copias/ml a la semana 24, n (%) | 24 (58,5) | 28 (46,7) | 52 (51,5) | 363 (60,6) |
| Carga viral < 400 copias/ml a la semana 24, n (%) | 28 (68,3) | 38 (63,3) | 66 (65,3) | 445 (74,3) |
| Descenso ≥ 1 en el \log_{10} desde el momento basal a la semana 24, n (%) | 26 (63,4) | 38 (63,3) | 64 (63,4) | 475 (79,3) |
| Cambio en el \log_{10} de la carga viral (copias/ml) desde el momento basal a la semana 24, media (ES) y mediana (rango) | -1,62 (0,21) -1,68 (-4,3; 0,9) | -1,44 (0,17) -1,68 (-4,0; 0,7) | -1,51 (0,13) -1,68 (-4,3; 0,9) | -2,37 (0,05) -2,78 (-4,6; 1,4) |
| Parámetros inmunológicos | | | | |
| Cambio desde el momento basal en el recuento de CD4 (x 10 ⁶ células/l), media (SE) y mediana (rango) | 125 (33,0) 124 (-410; 718) | 104 (17,5) 81 (-243; 472) | 112 (16,9) 108 (-410; 718) | 83,5 (3,64) 77,5 (-331; 517) |
| Cambio desde el momento basal en el porcentaje de CD4, mediana (rango) | 4% (-9; 20) | 3% (-4; 14) | 4% (-9; 20) | 3% (-7; 23) |

N = número de pacientes con datos; n = número de observaciones.

En la semana 48, el 53,5% de todos los pacientes pediátricos presentaron una carga viral indetectable confirmada (ARN del VIH-1 < 50 copias/ml) de acuerdo al algoritmo TLOVR. La proporción de pacientes con ARN del VIH-1 < 400 copias/ml fue de 63,4%. El cambio medio de la carga viral en plasma desde el momento basal a la semana 48 fue de -1,53 \log_{10} copias/ml y el incremento medio en el recuento de CD4 desde el momento basal fue de 156 x 10⁶ células/l.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con INTELENCE en uno o más grupos de la población pediátrica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, en la decisión sobre el Plan de Investigación Pediátrica (PIP), para la indicación autorizada (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Embarazo y posparto

Etravirina (200 mg dos veces al día), evaluado en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en un estudio de 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y posparto, demostró que la exposición a etravirina total fue en general más alta durante el embarazo en comparación con el posparto, y menos para la exposición de etravirina libre (ver

sección 5.2). No hubo nuevos hallazgos de seguridad clínicamente relevantes en las madres ni en los recién nacidos en este ensayo.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de etravirina en sujetos adultos sanos y en pacientes adultos y pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados. La exposición a etravirina fue menor (35-50%) en los pacientes infectados por el VIH-1 que en las personas sanas.

Tabla 7: Farmacocinética poblacional estimada de etravirina 200 mg dos veces al día en pacientes adultos infectados por el VIH-1 (datos integrados de los ensayos clínicos Fase III a la semana 48)*

| Parámetro | Etravirina 200 mg dos veces al día N = 575 |
|--|---|
| AUC _{12h} (ng•h/ml) | |
| Media Geométrica ± Desviación Estándar | 4.522 ± 4.710 |
| Mediana (Rango) | 4.380 (458 – 59.084) |
| C _{0h} (ng/ml) | |
| Media Geométrica ± Desviación Estándar | 297 ± 391 |
| Mediana (Rango) | 298 (2 – 4.852) |

* Todos los pacientes infectados por el VIH-1 incluidos en los ensayos Fase III recibieron 600/100 mg de darunavir/ritonavir dos veces al día como parte de su tratamiento de base. Por lo tanto, el parámetro farmacocinético mostrado en la tabla justifica las reducciones en los parámetros farmacocinéticos de etravirina debido a la coadministración de etravirina con darunavir/ritonavir.

Nota: La mediana de unión a proteína ajustada a CE₅₀ para las células infectadas MT4 con el virus de VIH-1/IIIB *in vitro* = 4 ng/ml.

Absorción

No se dispone de una formulación intravenosa de etravirina, por lo que se desconoce la biodisponibilidad absoluta de etravirina. Tras la administración oral con alimentos, la concentración plasmática máxima de etravirina se alcanza por lo general en el plazo de 4 horas.

En las personas sanas, la absorción de etravirina no se ve afectada por la administración conjunta de ranitidina u omeprazol por vía oral, medicamentos que aumentan el pH gástrico.

Efecto de los alimentos sobre la absorción

La exposición sistémica (AUC) a etravirina disminuyó en un 50% aproximadamente cuando etravirina se administró en ayunas, en comparación con la administración después de una comida. Por lo tanto, INTELENCE debe administrarse después de una comida.

Distribución

Etravirina se une a las proteínas del plasma en un 99,9% aproximadamente, principalmente a la albúmina (99,6%) y a la α1- ácido glicoproteína (97,66%-99,02%) *in vitro*. No se ha evaluado en humanos la distribución de etravirina en otros compartimentos que no sean el plasma (p. ej., líquido cefalorraquídeo, secreciones del tracto genital).

Biotransformación

Los experimentos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que etravirina sufre principalmente metabolismo oxidativo por el sistema del citocromo hepático CYP450 (CYP3A) y, en menor medida, por la familia de la CYP2C, seguido por la glucuronidación.

Eliminación

Después de una dosis de etravirina marcada con ¹⁴C, se recuperó el 93,7% y el 1,2% de la dosis administrada de ¹⁴C-etravirina en las heces y la orina, respectivamente. Etravirina intacta constituyó del 81,2% al 86,4% de la dosis administrada recuperada en las heces. La etravirina intacta que se

presenta en las heces es probable que sea fármaco no absorbido. No se detectó etravirina intacta en la orina. La semivida de eliminación terminal de etravirina fue de 30-40 horas aproximadamente.

Poblaciones especiales

Población pediátrica (de entre 6 y 18 años de edad)

La farmacocinética de etravirina en 101 pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad y con un peso de al menos 16 kg, mostró que las dosis administradas en función del peso tuvieron una exposición a etravirina comparable a la de los adultos que recibieron etravirina 200 mg dos veces al día (ver secciones 4.2 y 5.2) cuando se administraba a la dosis correspondiente de acuerdo a la pauta de 5,2 mg/kg dos veces al día. La farmacocinética poblacional estimada para el AUC_{12h} y C_{0h} de etravirina están resumidos en la siguiente tabla.

Tabla 8: Farmacocinética poblacional estimada para etravirina (todas las dosis combinadas) en el tratamiento de pacientes pediátricos infectados por el VIH-1 previamente tratados de entre 6 y 18 años de edad (análisis del estudio PIANO a la semana 48)

| Parámetro | Etravirina N = 101 |
|--|-----------------------|
| AUC _{12h} (ng•h/ml) | |
| Media Geométrica ± Desviación Estándar | 3.729 ± 4.305 |
| Mediana (Rango) | 4.560 (62 – 28.865) |
| C _{0h} (ng/ml) | |
| Media Geométrica ± Desviación Estándar | 205 ± 342 |
| Mediana (Rango) | 287 (2 – 2.276) |

Población pediátrica (menores de 6 años de edad)

La farmacocinética de etravirina en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad se encuentra en fase de investigación. Aún no se dispone de datos suficientes para recomendar una dosis en pacientes pediátricos menores de 6 años de edad o con menos de 16 kg de peso (ver sección 4.2).

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional de los pacientes infectados por el VIH demostró que la farmacocinética de etravirina no difiere considerablemente en los intervalos de edad (18 a 77 años) evaluados, con 6 sujetos de 65 años o mayores (ver secciones 4.2 y 4.4).

Sexo

No se han observado diferencias farmacocinéticas significativas entre hombres y mujeres. El número de mujeres que participaron en los ensayos fue limitado.

Raza

El análisis de farmacocinética poblacional de etravirina en los pacientes infectados por el VIH no puso de manifiesto diferencias aparentes en la exposición a etravirina entre sujetos de raza blanca, hispana o negra. La farmacocinética no se ha evaluado suficientemente en otras razas.

Insuficiencia hepática

Etravirina se metaboliza y se elimina fundamentalmente por vía hepática. En un ensayo en el que se comparó a 8 pacientes con insuficiencia hepática leve (clase A de Child-Pugh) con 8 controles equiparados y a otros 8 pacientes con insuficiencia hepática moderada (clase B de Child-Pugh) con 8 controles equiparados, las características farmacocinéticas de dosis múltiples de etravirina no se modificaron en los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Sin embargo, no se han determinado las concentraciones de la fracción libre. Es de esperar, el aumento de la exposición de la fracción libre. No se recomienda ningún ajuste de la dosis pero se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. INTELENCE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh) y por ello no se recomienda (ver secciones 4.2 y 4.4).

Co-infección por el virus de la hepatitis B y/o C

El análisis de la farmacocinética poblacional de los ensayos DUET-1 y DUET-2 puso de manifiesto una reducción del aclaramiento (posiblemente dando lugar al aumento de la exposición y a la alteración del perfil de seguridad) de etravirina en pacientes infectados por el VIH-1 co-infectados con el virus de la hepatitis B y/o C. En vista de los datos tan limitados disponibles en pacientes coinfectados con hepatitis B y/o C, se debe prestar especial precaución cuando INTELENCE se administre en estos pacientes (ver secciones 4.4 y 4.8).

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de etravirina en pacientes con insuficiencia renal. Los resultados de un estudio de equilibrio de masas efectuado con etravirina marcada con ^{14}C demostraron que < 1,2% de la dosis administrada de etravirina se excreta por la orina. No se detectó fármaco intacto en la orina, por lo que se espera que la repercusión de la insuficiencia renal en la eliminación de etravirina sea mínima. Etravirina presenta una gran afinidad por las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que sea eliminada de forma significativa por hemodiálisis o diálisis peritoneal (ver sección 4.2).

Embarazo y posparto

El estudio TMC114HIV3015 evaluó a 200 mg de etravirina dos veces al día en combinación con otros medicamentos antirretrovirales en 15 mujeres embarazadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y durante el posparto. La exposición a etravirina total después de la toma de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral fue en general más elevada durante el embarazo en comparación con el posparto (ver Tabla 9). Las diferencias eran menos pronunciadas para la exposición de etravirina libre.

En mujeres que recibieron 200 mg de etravirina dos veces al día, se observaron valores medios más elevados de C_{\max} , $\text{AUC}_{12\text{h}}$ y C_{\min} durante el embarazo en comparación con el posparto. Durante el 2º y 3º trimestre de embarazo los valores medios de estos parámetros eran comparables.

Tabla 9: Resultados farmacocinéticos de etravirina total después de la administración de 200 mg de etravirina dos veces al día como parte de un régimen antirretroviral, durante el 2º trimestre de embarazo, 3º trimestre de embarazo, y posparto.

| Farmacocinética de etravirina $M_{\text{media}} \pm \text{DE}$ (mediana) | Etravirina 200 mg dos veces al día posparto N = 10 | Etravirina 200 mg dos veces al día 2º trimestre N = 13 | Etravirina 200 mg dos veces al día 3º trimestre N = 10 ^a |
|--|---|---|--|
| C_{\min} , ng/ml | 269 ± 182 (284) | 383 ± 210 (346) | 349 ± 103 (371) |
| C_{\max} , ng/ml | 569 ± 261 (528) | 774 ± 300 (828) | 785 ± 238 (694) |
| $\text{AUC}_{12\text{h}}$, h*ng/ml | 5004 ± 2521 (5246) | 6617 ± 2766 (6836) | 6846 ± 1482 (6028) |

^a n = 9 para el $\text{AUC}_{12\text{h}}$

Cada paciente sirvió como su propio control, y con una comparación intra-individual, los valores de C_{\min} , C_{\max} y $\text{AUC}_{12\text{h}}$ de etravirina total fueron 1,2-, 1,4- y 1,4-veces más elevados, respectivamente, durante el 2º trimestre de embarazo en comparación con el posparto y 1,1-, 1,4- y 1,2-veces más elevados, respectivamente, durante el 3º trimestre de embarazo en comparación con el posparto.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología animal con etravirina en ratones, ratas, conejos y perros. En los ratones, los principales órganos afectados fueron el hígado y el sistema de la coagulación. Sólo se observó miocardiopatía hemorrágica en ratones machos y se consideró secundaria a una coagulopatía grave mediada por la vía de la vitamina K. En la rata, los principales órganos afectados fueron el hígado, la glándula tiroidea y el sistema de la coagulación. La exposición en ratones fue equivalente a la exposición en humanos, mientras que en ratas fue inferior a la exposición clínica en la dosis recomendada. En el perro se observaron alteraciones en el hígado y la vesícula con exposiciones aproximadamente 8 veces mayores que la observada en humanos con la dosis recomendada (200 mg dos veces al día).

En un estudio realizado con ratas, la exposición a niveles equivalentes a los observados en humanos con la dosis clínicamente recomendada no tuvo efectos sobre el apareamiento ni la fertilidad. No hubo teratogenia con etravirina en ratas y conejos sometidos a exposiciones equivalentes a las observadas en humanos tratados con la dosis clínica recomendada. Etravirina no tuvo efectos sobre el desarrollo de las crías durante la lactancia ni después del destete con exposiciones maternas equivalentes a las observadas con la dosis clínica recomendada.

Etravirina no fue carcinógeno en ratas ni en ratones macho. Se observó un aumento en las incidencias de adenomas hepatocelulares y carcinomas en ratones hembras. Los hallazgos hepatocelulares observados en ratones hembras son generalmente considerados específicos del roedor, asociados con la inducción de las enzimas hepáticas, y de importancia limitada en humanos. A las dosis más altas probadas, las exposiciones sistémicas a etravirina (basado en AUC) fueron de 0,6 veces en ratones y de entre 0,2 y 0,7 veces en ratas respecto a las observadas en humanos a la dosis terapéutica recomendada (200 mg dos veces al día).

Los estudios *in vitro* e *in vivo* realizados con etravirina no han puesto de manifiesto un potencial mutagénico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

INTELENCE 25 mg comprimidos

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

INTELENCE 100 mg comprimidos

Hipromelosa
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio
Lactosa monohidrato

INTELENCE 200 mg comprimidos

Hipromelosa
Celulosa microcristalina silicificada
Celulosa microcristalina
Sílice coloidal anhidra
Croscarmelosa de sodio
Estearato de magnesio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

INTELENCE 25 mg comprimidos

2 años.

8 semanas después de abrir el frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

2 años.

INTELENCE 200 mg comprimidos

2 años.

6 semanas después de abrir el frasco.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No retirar las bolsas desecantes.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

INTELENCE 25 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 120 comprimidos y 2 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada caja contiene un frasco.

INTELENCE 100 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 120 comprimidos y 3 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada caja contiene un frasco.

INTELENCE 200 mg comprimidos

El frasco es de plástico de polietileno de alta densidad (HDPE) con 60 comprimidos y 3 bolsas desecantes, con un cierre de polipropileno (PP) a prueba de niños.

Cada caja contiene un frasco.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Los pacientes que no pueden tragar el/los comprimidos enteros pueden disolverlo/s en un vaso de agua. El paciente debe seguir las instrucciones siguientes:

- colocar el/los comprimido/s en 5 ml de agua (1 cucharilla), o al menos suficiente líquido para cubrir el medicamento,
- remover bien hasta que el agua parezca lechosa,
- si se desea, añadir más agua o bien zumo de naranja o leche (los pacientes no deben poner los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche sin antes añadir agua),
- beber inmediatamente,
- enjuagar el vaso varias veces con agua, zumo de naranja o leche y tragar completamente cada vez sin dejar nada para asegurar que el paciente toma la dosis completa.

Se debe evitar el uso de agua caliente (> 40°C) o bebidas gaseosas.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

25 mg: EU/1/08/468/003
100 mg: EU/1/08/468/001
200 mg: EU/1/08/468/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28 de agosto de 2008
Fecha de la última renovación: 23 de agosto de 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Janssen-Cilag SpA
Via C. Janssen
04100 Borgo San Michele
Latina
Italia

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES O REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 25 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
No utilizar después de 8 semanas desde la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No eliminar las bolsitas desecantes.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

intenance 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 25 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 25 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 100 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No eliminar las bolsitas desecantes.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

intenance 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 100 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 100 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

120 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 200 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD
No utilizar después de 6 semanas desde la primera apertura del frasco.

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. No eliminar las bolsitas desecantes.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

intenance 200 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO
ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

INTELENCE 200 mg comprimidos
etravirina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 200 mg de etravirina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 comprimidos

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el envase original y mantener el envase perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Bélgica

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/468/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

INTELENCE 25 mg comprimidos etravirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE
3. Cómo tomar INTELENCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INTELENCE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza

INTELENCE contiene el principio activo etravirina. INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINANs).

INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE actúa reduciendo la cantidad de VIH en el organismo. De este modo, su sistema inmunológico mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la infección por el VIH.

INTELENCE se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE

No tome INTELENCE

- si es alérgico a etravirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si toma elbasvir/grazoprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INTELENCE.

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Pacientes de edad avanzada

INTELENCE sólo se ha empleado en un número reducido de pacientes de 65 años de edad o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, hable del uso de INTELENCE con su médico.

Peso y aumento del nivel de lípidos y glucosa en sangre

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH en sí. Su médico le controlará estos cambios.

Problemas de los huesos

Algunos pacientes tomando terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causado por la pérdida del suministro de la sangre al hueso). La duración de la terapia antirretroviral combinada, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, puede ser alguno de tantos factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Los signos de la osteonecrosis son rigidez de las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de cadera, rodilla y hombro) y dificultad en el movimiento. Si usted nota alguno de estos síntomas, por favor consulte a su médico.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Raramente, durante el tratamiento con INTELENCE, puede sufrir una erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos o una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica que incluye erupción y fiebre pero también hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar) que puede poner en peligro la vida. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si experimenta estos síntomas. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE. Si ha interrumpido el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad, no debe volver a comenzar el tratamiento con INTELENCE.
- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 6 años de edad y con un peso menor de 16 kg porque no se ha establecido todavía el posible beneficio o riesgo.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En la mayoría de los casos, INTELENCE se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otro grupo. Sin embargo, hay algunas combinaciones que no se recomiendan. En otros casos puede ser necesario aumentar el seguimiento y/o modificar la dosis del medicamento. Por eso, siempre debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos contra el VIH. También es importante que lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Siga atentamente las instrucciones de su médico sobre los medicamentos que se pueden combinar.

No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, nelfinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamento contra el VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
- rifampicina porque está contraindicado con inhibidores de la proteasa potenciados y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis)
- productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión)
- daclatasvir, simeprevir (medicamentos para tratar la infección de la hepatitis C).

Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

Los efectos de INTELENCE o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma INTELENCE junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Puede ser necesario cambiar las dosis de algunos medicamentos, ya que su efecto terapéutico o efectos adversos pueden verse afectados cuando se combinan con INTELENCE. Informe a su médico si toma:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir (medicamentos contra el VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- boceprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores - medicamentos que reducen la actividad de su sistema inmunitario)
- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, comuníquese inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas no deben tomar INTELENCE, salvo que se lo indique específicamente el médico.

Las madres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a su hijo, ya que existe la posibilidad de que el niño contraiga la infección por el VIH.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas ni conduzca, si sufre somnolencia o mareos después de tomar sus medicinas.

INTELENCE contiene lactosa

Los comprimidos de INTELENCE contienen lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares (lactosa), hable con él antes de tomar este medicamento.

INTELENCE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, y esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar INTELENCE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso en adultos

Para los adultos puede(n) ser más adecuada(s) otra(s) forma(s) de este medicamento.

La dosis recomendada de INTELENCE es de 200 mg dos veces al día.

Tome dos comprimidos de 100 mg de INTELENCE por la mañana después de una comida.

Tome dos comprimidos de 100 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

Uso en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad y con peso al menos de 16 kg

El médico le indicará cuál es la dosis correcta en función del peso del niño.

El médico le informará exactamente qué cantidad de INTELENCE debe tomar el niño.

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s. El comprimido se puede dividir en dos dosis iguales.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharilla) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,
 - si lo desea, puede añadir más agua o bien, zumo de naranja o leche (no ponga los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche),
 - bébaselo inmediatamente,
 - enjuague el vaso varias veces con agua, zumo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (40°C o más) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños



El frasco de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

Si toma más INTELENCE del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. Los efectos adversos más frecuentes de INTELENCE son erupción cutánea, diarrea, náuseas, y dolor de cabeza (ver sección "4. Posibles efectos adversos").

Si olvidó tomar INTELENCE

Si se da cuenta **en las 6 horas siguientes a la hora habitual de la toma de INTELENCE**, tome los comprimidos tan pronto como sea posible. Tome los comprimidos siempre después de una comida. Luego tome la siguiente dosis como lo hace habitualmente. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita en menos de 4 horas después de tomar INTELENCE, tome otra dosis después de una comida. Si vomita después de más de 4 horas de tomar INTELENCE, no es necesario que tome otra dosis hasta la siguiente dosis prevista.

Póngase en contacto con su médico si tiene dudas sobre lo que debe hacer si olvida una dosis o vomita.

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar INTELENCE ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hace puede aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La tasa de frecuencia de efectos adversos asociados con INTELENCE se muestra a continuación.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea. La erupción suele ser de leve a moderada. En casos raros se ha comunicado un tipo de erupción muy grave que puede llegar a poner en peligro la vida. Por eso, es importante que se ponga inmediatamente en contacto con su médico si presenta una erupción. Su médico le indicará cómo actuar ante sus síntomas y si debe dejar de tomar INTELENCE;
- dolor de cabeza;
- diarrea, náuseas.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad);
- diabetes, reducción del apetito;
- ansiedad, somnolencia, insomnio, trastornos del sueño;
- hormigueo o dolor en manos o pies, entumecimiento, pérdida de la sensibilidad de la piel, pérdida de la memoria, cansancio;
- visión borrosa;
- insuficiencia renal, presión arterial elevada, ataque cardíaco, dificultad para respirar durante el ejercicio;
- vómitos, ardor de estómago, dolor abdominal, distensión del abdomen, inflamación del estómago, flatulencia, estreñimiento, inflamación de la boca, sequedad de la boca;
- sudores nocturnos, picor, sequedad de la piel;
- cambios en algunos valores de sus células sanguíneas o bioquímica de la sangre que se pueden observar en los resultados de los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo, glóbulos rojos bajos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- descenso de la cifra de células blancas de la sangre;
- síntomas de infección (por ejemplo, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre);
- sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas;
- sopor, temblor, desmayo, convulsiones, trastornos de la atención;
- mareo, lentitud;
- angina, irregularidad del ritmo cardíaco;
- dificultad para respirar;
- arcadas, inflamación del páncreas, vómitos de sangre;
- problemas en el hígado como hepatitis, aumento del tamaño del hígado;
- sudoración excesiva, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- hinchazón de las mamas en los varones.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ictus.
- erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos; esto puede aparecer con más frecuencia en niños y adolescentes que en adultos.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilizar después de 8 semanas desde la primera apertura del frasco.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 2 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de INTELENCE

- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 25 mg de etravirina.
- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y lactosa (como monohidrato).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido ranurado de color blanco a blanquecino, ovalado, con la indicación “TMC” grabada en un lado. El comprimido se puede dividir en dosis iguales.

Frasco de plástico con 120 comprimidos y 2 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Eesti

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 70122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el usuario

INTELENCE 100 mg comprimidos etravirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE
3. Cómo tomar INTELENCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INTELENCE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza

INTELENCE contiene el principio activo etravirina. INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINANs).

INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE actúa reduciendo la cantidad de VIH en el organismo. De este modo, su sistema inmunológico mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la infección por el VIH.

INTELENCE se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE

No tome INTELENCE

- si es alérgico a etravirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si toma elbasvir/grazoprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INTELENCE.

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Pacientes de edad avanzada

INTELENCE sólo se ha empleado en un número reducido de pacientes de 65 años de edad o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, hable del uso de INTELENCE con su médico.

Peso y aumento del nivel de lípidos y glucosa en sangre

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH en sí. Su médico le controlará estos cambios.

Problemas de los huesos

Algunos pacientes tomando terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causado por la pérdida del suministro de la sangre al hueso). La duración de la terapia antirretroviral combinada, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, puede ser alguno de tantos factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Los signos de la osteonecrosis son rigidez de las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de cadera, rodilla y hombro) y dificultad en el movimiento. Si usted nota alguno de estos síntomas, por favor consulte a su médico.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Raramente, durante el tratamiento con INTELENCE, puede sufrir una erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos o una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica que incluye erupción y fiebre pero también hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar) que puede poner en peligro la vida. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si experimenta estos síntomas. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE. Si ha interrumpido el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad, no debe volver a comenzar el tratamiento con INTELENCE.
- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 6 años de edad y con un peso menor de 16 kg porque no se ha establecido todavía el posible beneficio o riesgo.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En la mayoría de los casos, INTELENCE se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otro grupo. Sin embargo, hay algunas combinaciones que no se recomiendan. En otros casos puede ser necesario aumentar el seguimiento y/o modificar la dosis del medicamento. Por eso, siempre debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos contra el VIH. También es importante que lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Siga atentamente las instrucciones de su médico sobre los medicamentos que se pueden combinar.

No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, nelfinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamento contra el VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
- rifampicina porque está contraindicado con inhibidores de la proteasa potenciados y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis)
- productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión)
- daclatasvir, simeprevir (medicamentos para tratar la infección de la hepatitis C).

Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

Los efectos de INTELENCE o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma INTELENCE junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Puede ser necesario cambiar las dosis de algunos medicamentos, ya que su efecto terapéutico o efectos adversos pueden verse afectados cuando se combinan con INTELENCE. Informe a su médico si toma:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir (medicamentos contra el VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- boceprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores - medicamentos que reducen la actividad de su sistema inmunitario)
- sildenafilo, vardenafilo, tadalafilo (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, comuníquese inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas no deben tomar INTELENCE, salvo que se lo indique específicamente el médico.

Las madres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a su hijo, ya que existe la posibilidad de que el niño contraiga la infección por el VIH.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas ni conduzca, si sufre somnolencia o mareos después de tomar sus medicinas.

INTELENCE contiene lactosa

Los comprimidos de INTELENCE contienen lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares (lactosa), hable con él antes de tomar este medicamento.

INTELENCE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, y esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar INTELENCE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso en adultos

La dosis recomendada de INTELENCE es de dos comprimidos dos veces al día.

Tome dos comprimidos de 100 mg de INTELENCE por la mañana después de una comida.

Tome dos comprimidos de 100 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

Uso en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad y con peso al menos de 16 kg

El médico le indicará cuál es la dosis correcta en función del peso del niño.

El médico le informará exactamente qué cantidad de INTELENCE debe tomar el niño.

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharilla) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,
 - si lo desea, puede añadir más agua o bien, zumo de naranja o leche (no ponga los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche),
 - bébaselo inmediatamente,
 - enjuague el vaso varias veces con agua, zumo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (40°C o más) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños



El frasco de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

Si toma más INTELENCE del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. Los efectos adversos más frecuentes de INTELENCE son erupción cutánea, diarrea, náuseas, y dolor de cabeza (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”).

Si olvidó tomar INTELENCE

Si se da cuenta **en las 6 horas siguientes a la hora habitual de la toma de INTELENCE**, tome los comprimidos tan pronto como sea posible. Tome los comprimidos siempre después de una comida. Luego tome la siguiente dosis como lo hace habitualmente. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita en menos de 4 horas después de tomar INTELENCE, tome otra dosis después de una comida. Si vomita después de más de 4 horas después de tomar INTELENCE, no es necesario que tome otra dosis hasta la siguiente dosis prevista.

Póngase en contacto con su médico si tiene dudas sobre lo que debe hacer si olvida una dosis o vomita.

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar INTELENCE ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hace puede aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La tasa de frecuencia de efectos adversos asociados con INTELENCE se muestra a continuación.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea. La erupción suele ser de leve a moderada. En casos raros se ha comunicado un tipo de erupción muy grave que puede llegar a poner en peligro la vida. Por eso, es importante que se ponga inmediatamente en contacto con su médico si presenta una erupción. Su médico le indicará cómo actuar ante sus síntomas y si debe dejar de tomar INTELENCE;
- dolor de cabeza;
- diarrea, náuseas.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad);
- diabetes, reducción del apetito;
- ansiedad, somnolencia, insomnio, trastornos del sueño;
- hormigueo o dolor en manos o pies, entumecimiento, pérdida de la sensibilidad de la piel, pérdida de la memoria, cansancio;
- visión borrosa;
- insuficiencia renal, presión arterial, ataque cardíaco, dificultad para respirar durante el ejercicio;
- vómitos, ardor de estómago, dolor abdominal, distensión del abdomen, inflamación del estómago, flatulencia, estreñimiento, inflamación de la boca; sequedad de la boca;
- sudores nocturnos, picor, sequedad de la piel;
- cambios en algunos valores de sus células sanguíneas o bioquímica de la sangre que se pueden observar en los resultados de los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo, glóbulos rojos bajos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- descenso de la cifra de células blancas de la sangre;
- síntomas de infección (por ejemplo, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre);
- sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas;

- sopor, temblor, desmayo, convulsiones, trastornos de la atención;
- mareo, lentitud;
- angina, irregularidad del ritmo cardíaco;
- dificultad para respirar;
- arcadas, inflamación del páncreas, vómitos de sangre;
- problemas en el hígado como hepatitis, aumento del tamaño del hígado;
- sudoración excesiva, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- hinchazón de las mamas en los varones.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ictus;
- erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos; esto puede aparecer con más frecuencia en niños y adolescentes que en adultos.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de INTELENCE

- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 100 mg de etravirina.
- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio y lactosa (como monohidrato).

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, ovalado, con la indicación “T125” grabada en un lado y “100” en el otro lado.

Frasco de plástico con 120 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Prospecto: información para el usuario

INTELENCE 200 mg comprimidos etravirina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE
3. Cómo tomar INTELENCE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de INTELENCE
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es INTELENCE y para qué se utiliza

INTELENCE contiene el principio activo etravirina. INTELENCE pertenece a un grupo de medicamentos contra el VIH llamados inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINANs).

INTELENCE es un medicamento que se emplea en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). INTELENCE actúa reduciendo la cantidad de VIH en el organismo. De este modo, su sistema inmunológico mejorará y disminuirá el riesgo de sufrir enfermedades relacionadas con la infección por el VIH.

INTELENCE se utiliza combinado con otros medicamentos contra el VIH para tratar a adultos y niños de 6 años de edad y mayores infectados por el VIH y que ya han utilizado otros medicamentos contra el VIH.

Su médico le explicará la combinación de medicamentos más conveniente para usted.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar INTELENCE

No tome INTELENCE

- si es alérgico a etravirina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si toma elbasvir/grazoprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar INTELENCE.

INTELENCE no cura la infección por el VIH. Forma parte de un tratamiento que reduce la cantidad de virus en la sangre. Mientras esté tomando este medicamento aún puede transmitir el VIH a los demás, aunque el tratamiento antiviral eficaz reduzca el riesgo. Consulte a su médico sobre qué precauciones son necesarias para no infectar a otras personas.

Pacientes de edad avanzada

INTELENCE sólo se ha empleado en un número reducido de pacientes de 65 años de edad o mayores. Si pertenece a este grupo de edad, hable del uso de INTELENCE con su médico.

Peso y aumento del nivel de lípidos y glucosa en sangre

Durante el tratamiento del VIH puede haber un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Esto puede estar en parte relacionado con la recuperación de la salud y con el estilo de vida y, en el caso de los lípidos en la sangre, algunas veces con los medicamentos para el VIH en sí. Su médico le controlará estos cambios.

Problemas de los huesos

Algunos pacientes tomando terapia antirretroviral combinada pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte del tejido óseo causado por la pérdida del suministro de la sangre al hueso). La duración de la terapia antirretroviral combinada, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunosupresión grave, el aumento del índice de masa corporal, entre otros, puede ser alguno de tantos factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Los signos de la osteonecrosis son rigidez de las articulaciones, dolores y molestias (especialmente de cadera, rodilla y hombro) y dificultad en el movimiento. Si usted nota alguno de estos síntomas, por favor consulte a su médico.

Informe a su médico sobre su situación

Compruebe los puntos siguientes e informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.

- Informe a su médico si presenta una **erupción**. Cuando se produce una erupción, suele aparecer poco después de empezar el tratamiento contra el VIH con INTELENCE y suele desaparecer en una o dos semanas, aunque continúe tomando el medicamento. Raramente, durante el tratamiento con INTELENCE, puede sufrir una erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos, o una reacción de hipersensibilidad (reacción alérgica que incluye erupción y fiebre pero también hinchazón de la cara, lengua o garganta, dificultad para respirar o tragar) que puede poner en peligro la vida. Por favor, contacte con su médico inmediatamente si experimenta estos síntomas. Su médico le aconsejará sobre cómo tratar los síntomas y le indicará si debe interrumpir el tratamiento con INTELENCE. Si ha interrumpido el tratamiento debido a una reacción de hipersensibilidad, no debe volver a comenzar el tratamiento con INTELENCE.
- Informe a su médico si tiene o ha tenido **problemas de hígado**, incluidas las hepatitis B y/o C. Su médico puede evaluar la gravedad de su trastorno hepático antes de decidir si puede utilizar INTELENCE.
- Informe a su médico inmediatamente si observa algún **síntoma de infecciones**. En algunos pacientes con infección por el VIH avanzada y antecedentes de infecciones oportunistas, pueden aparecer signos y síntomas de inflamación debidos a infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento contra el VIH. Se cree que estos síntomas se deben a la mejoría de la respuesta inmunitaria del organismo, que le permite combatir las infecciones que puedan haber aunque no hayan dado síntomas evidentes.
- Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 6 años de edad y con un peso menor de 16 kg porque no se ha establecido todavía el posible beneficio o riesgo.

Toma de INTELENCE con otros medicamentos

INTELENCE puede interactuar con otros medicamentos. Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

En la mayoría de los casos, INTELENCE se puede combinar con medicamentos contra el VIH que pertenecen a otro grupo. Sin embargo, hay algunas combinaciones que no se recomiendan. En otros casos puede ser necesario aumentar el seguimiento y/o modificar la dosis del medicamento. Por eso, siempre debe informar a su médico si está tomando otros medicamentos contra el VIH. También es importante que lea atentamente los prospectos que acompañan a estos medicamentos. Siga atentamente las instrucciones de su médico sobre los medicamentos que se pueden combinar.

No se recomienda combinar INTELENCE con ninguno de los siguientes medicamentos:

- tipranavir/ritonavir, efavirenz, nevirapina, rilpivirina, indinavir, nelfinavir, atazanavir/cobicistat, darunavir/cobicistat (medicamento contra el VIH)
- carbamazepina, fenobarbital, fenitoína (medicamentos para evitar las convulsiones)
- rifampicina porque está contraindicado con inhibidores de la proteasa potenciados y rifapentina (medicamentos para tratar ciertas infecciones, como la tuberculosis)
- productos que contienen hipérico o hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (un producto de herbolario que se emplea para la depresión)
- daclatasvir, simeprevir (medicamentos para tratar la infección de la hepatitis C).

Si está tomando alguno de los productos citados, consulte a su médico.

Los efectos de INTELENCE o de otros medicamentos pueden resultar afectados si toma INTELENCE junto con cualquiera de los siguientes medicamentos. Puede ser necesario cambiar las dosis de algunos medicamentos, ya que su efecto terapéutico o efectos adversos pueden verse afectados cuando se combinan con INTELENCE. Informe a su médico si toma:

- dolutegravir, maraviroc, amprenavir/ritonavir y fosamprenavir/ritonavir (medicamentos contra el VIH)
- amiodarona, bepridilo, digoxina, disopiramida, flecainida, lidocaína, mexiletina, propafenona y quinidina (medicamentos para tratar determinados trastornos cardíacos, p. ej., alteraciones de los latidos cardíacos)
- warfarina (un medicamento para reducir la coagulación de la sangre). Su médico le hará análisis de sangre
- fluconazol, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol (medicamentos para tratar las infecciones por hongos)
- claritromicina, rifabutina (antibióticos)
- artemeter/lumefantrina (un medicamento para tratar la malaria)
- diazepam (medicamento para tratar los problemas para dormir y/o la ansiedad)
- dexametasona (un corticosteroide que se emplea para tratar diversos trastornos, como la inflamación y las reacciones alérgicas)
- boceprevir (un medicamento para tratar la infección de la hepatitis C)
- atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, rosuvastatina, simvastatina (medicamentos que reducen el colesterol)
- ciclosporina, sirolimus, tacrolimus (inmunosupresores - medicamentos que reducen la actividad de su sistema inmunitario)
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos para tratar la disfunción eréctil y/o la hipertensión arterial pulmonar)
- clopidogrel (un medicamento para evitar la formación de coágulos sanguíneos).

Embarazo y lactancia

Si está embarazada, comuníquese inmediatamente a su médico. Las mujeres embarazadas no deben tomar INTELENCE, salvo que se lo indique específicamente el médico.

Las madres infectadas por el VIH no deben dar el pecho a su hijo, ya que existe la posibilidad de que el niño contraiga la infección por el VIH.

Conducción y uso de máquinas

No maneje máquinas ni conduzca, si sufre somnolencia o mareos después de tomar sus medicinas.

INTELENCE contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido, y esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar INTELENCE

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Uso en adultos

La dosis recomendada de INTELENCE es un comprimido dos veces al día.

Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la mañana después de una comida.

Tome un comprimido de 200 mg de INTELENCE por la noche después de una comida.

Uso en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad y con peso al menos de 16 kg

El médico le indicará cuál es la dosis correcta en función del peso del niño.

El médico le informará exactamente qué cantidad de INTELENCE debe tomar el niño.

Instrucciones para tomar INTELENCE para todos los pacientes

Es importante que tome INTELENCE después de las comidas. Si toma INTELENCE con el estómago vacío, sólo se absorbe la mitad de la cantidad de INTELENCE. Siga las instrucciones de su médico sobre el tipo de comida que debe tomar con INTELENCE.

Trague el/los comprimido/s de INTELENCE enteros con un vaso de agua. No mastique el/los comprimido/s.

- Si no puede tragar el/los comprimido/s de INTELENCE entero/s, podrá hacer lo siguiente:
 - coloque el/los comprimido/s en 5 ml (1 cucharilla) de agua, o al menos una cantidad de líquido suficiente para cubrir el medicamento,
 - agite bien hasta que el agua tenga aspecto lechoso,
 - si lo desea, puede añadir más agua o bien, zumo de naranja o leche (no ponga los comprimidos directamente en zumo de naranja o leche),
 - bébaselo inmediatamente,
 - enjuague el vaso varias veces con agua, zumo de naranja, o leche y bébase todo el contenido cada vez para asegurarse de que se toma toda la dosis.
- No utilice agua caliente (40°C o más) o bebidas gaseosas cuando tome el/los comprimido/s de INTELENCE.

Retirada del tapón a prueba de niños



El frasco de plástico lleva un tapón a prueba de niños que se abre de la forma siguiente:

- Empuje el tapón de plástico hacia abajo, girándolo al mismo tiempo en sentido contrario a las agujas del reloj.
- Saque el tapón.

Si toma más INTELENCE del que debe

Informe inmediatamente a su médico o a su farmacéutico. Los efectos adversos más frecuentes de INTELENCE son erupción cutánea, diarrea, náuseas, y dolor de cabeza (ver sección 4. “Posibles efectos adversos”).

Si olvidó tomar INTELENCE

Si se da cuenta **en las 6 horas siguientes a la hora habitual de la toma de INTELENCE**, tome el comprimido tan pronto como sea posible. Tome el comprimido siempre después de una comida.

Luego tome la siguiente dosis como lo hace habitualmente. Si se da cuenta **después de 6 horas**, omita esa toma y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si vomita en menos de 4 horas después de tomar INTELENCE, tome otra dosis después de una comida. Si vomita después de más de 4 horas después de tomar INTELENCE, no es necesario que tome otra dosis hasta la siguiente dosis prevista.

Póngase en contacto con su médico si tiene dudas sobre lo que debe hacer si olvida una dosis o vomita.

No deje de tomar INTELENCE sin hablar antes con su médico

El tratamiento contra el VIH puede aumentar su sensación de bienestar. Aunque se sienta mejor, no deje de tomar INTELENCE ni los demás medicamentos contra el VIH. Si lo hace puede aumentar el riesgo de que el virus se haga resistente. Consulte primero a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La tasa de frecuencia de efectos adversos asociados con INTELENCE se muestra a continuación.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea. La erupción suele ser de leve a moderada. En casos raros se ha comunicado un tipo de erupción muy grave que puede llegar a poner en peligro la vida. Por eso, es importante que se ponga inmediatamente en contacto con su médico si presenta una erupción. Su médico le indicará cómo actuar ante sus síntomas y si debe dejar de tomar INTELENCE;
- dolor de cabeza;
- diarrea, náuseas.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones alérgicas (hipersensibilidad);
- diabetes, reducción del apetito;
- ansiedad, somnolencia, insomnio, trastornos del sueño;
- hormigueo o dolor en manos o pies, entumecimiento, pérdida de la sensibilidad de la piel; pérdida de la memoria, cansancio;
- visión borrosa;
- insuficiencia renal, presión arterial elevada, ataque cardíaco, dificultad para respirar durante el ejercicio;
- vómitos, ardor de estómago, dolor abdominal, distensión del abdomen, inflamación del estómago, flatulencia, estreñimiento, inflamación de la boca, sequedad de la boca;
- sudores nocturnos, picor, sequedad de la piel;
- cambios en algunos valores de sus células sanguíneas o bioquímica de sangre que se pueden observar en los resultados de los análisis de sangre y/u orina. Su médico se los explicará. Por ejemplo, glóbulos rojos bajos.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- descenso de la cifra de células blancas de la sangre;
- síntomas de infección (por ejemplo, aumento del tamaño de los ganglios linfáticos y fiebre);
- sueños anómalos, confusión, desorientación, nerviosismo, pesadillas;
- sopor, temblor, desmayo, convulsiones, trastornos de la atención;
- mareo, lentitud;
- angina, irregularidad del ritmo cardíaco;

- dificultad para respirar;
- arcadas, inflamación del páncreas, vómitos de sangre;
- problemas en el hígado como hepatitis, aumento del tamaño del hígado;
- sudoración excesiva, hinchazón de la cara y/o de la garganta;
- hinchazón de las mamas en los varones.

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- ictus;
- erupción grave de la piel con ampollas o descamación, en especial alrededor de la boca o los ojos; esto puede aparecer con más frecuencia en niños y adolescentes que en adultos.

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)

- reacciones de hipersensibilidad graves caracterizadas por erupción acompañada de fiebre e inflamación orgánica como por ejemplo hepatitis.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de INTELENCE

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja de cartón y en el frasco después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No utilizar después de 6 semanas desde la primera apertura del frasco.

Los comprimidos de INTELENCE deben conservarse en el frasco original y mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. El frasco contiene 3 bolsitas (desecantes) para mantener secos los comprimidos. Estas bolsas deben mantenerse siempre en el frasco y no deben ingerirse.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de INTELENCE

- El principio activo es etravirina. Cada comprimido de INTELENCE contiene 200 mg de etravirina.
- Los demás componentes son hipromelosa, celulosa microcristalina silicificada, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra, croscarmelosa sódica y estearato de magnesio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Este medicamento se presenta en forma de comprimido de color blanco a blanquecino, biconvexo, oblongo con la indicación “T200” grabada en un lado.

Frasco de plástico con 60 comprimidos y 3 bolsas para mantener secos los comprimidos.

Titular de la autorización de comercialización

Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Bélgica

Responsable de la fabricación

Janssen-Cilag SpA, Via C. Janssen, 04100 Borgo San Michele, Latina, Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Janssen-Cilag NV
Tel/Tél: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

България

„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
Тел.: +359 2 489 94 00
jjsafety@its.jnj.com

Česká republika

Janssen-Cilag s.r.o.
Tel: +420 227 012 227

Danmark

Janssen-Cilag A/S
Tlf: +45 45 94 82 82
jacdk@its.jnj.com

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH
Tel: +49 2137 955-955
jancil@its.jnj.com

Eesti

UAB “JOHNSON & JOHNSON” Eesti filiaal
Tel: +372 617 7410
ee@its.jnj.com

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.
Tel: +34 91 722 81 00
infojaces@its.jnj.com

France

Janssen-Cilag
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03
medisource@its.jnj.com

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Tel: +385 1 6610 700
jjsafety@JNJCR.JNJ.com

Lietuva

UAB “JOHNSON & JOHNSON”
Tel: +370 5 278 68 88
lt@its.jnj.com

Luxembourg/Luxemburg

Janssen-Cilag NV
Tél/Tel: +32 14 64 94 11
janssen@jacbe.jnj.com

Magyarország

Janssen-Cilag Kft.
Tel.: +36 1 884 2858

Malta

AM MANGION LTD.
Tel: +356 2397 6000

Nederland

Janssen-Cilag B.V.
Tel: +31 76 711 1111
janssen@jacnl.jnj.com

Norge

Janssen-Cilag AS
Tlf: +47 24 12 65 00
jacno@its.jnj.com

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH
Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Tel: +351 214 368 600

România

Johnson & Johnson România SRL
Tel: +40 21 207 1800

Ireland

Janssen Sciences Ireland UC
Tel: +353 1 800 709 122

Ísland

Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
janssen@vistor.is

Italia

Janssen-Cilag SpA
Tel: 800.688.777 / +39 02 2510 1
janssenita@its.jnj.com

Κύπρος

Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija

UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Tel: +371 678 93561
lv@its.jnj.com

Slovenija

Johnson & Johnson d.o.o.
Tel: +386 1 401 18 00
Janssen_safety_slo@its.jnj.com

Slovenská republika

Johnson & Johnson s.r.o.
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland

Janssen-Cilag Oy
Puh/Tel: +358 207 531 300
jacfi@its.jnj.com

Sverige

Janssen-Cilag AB
Tfn: +46 8 626 50 00
jacse@its.jnj.com

United Kingdom

Janssen-Cilag Ltd.
Tel: +44 1 494 567 444

Fecha de la última revisión de este prospecto: {MM/AAAA}

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.